



La marcia atopica: il percorso delle allergie negli ultimi 20 anni tra evidenze e aspettative

Una sintesi di come si è evoluta la marcia atopica e quali sono gli aspetti nuovi che l'hanno caratterizzata in questi ultimi vent'anni, primo fra tutti il recente ingresso nella marcia atopica dell'esofagite eosinofila.

Introduzione

CHISSÀ SE COCA AND COOKE NEL 1923, CONIANDO il termine di "atopia" (dal greco *ἀτοπία*) per descrivere il concetto di ipersensibilità allergica, si sono ispirati al soprannome dato a Socrate dai filosofi del tempo, "ἀτοπία" cioè "fuori luogo". "Atopia" era la caratteristica di individui predisposti, nel corso della loro vita, a sviluppare la "triade allergica": dermatite (eczema) (DA), asma (AsA) e rinite (RA). La relazione tra queste malattie e la progressione da DA ad AsA e RA fu definita "marcia atopica" (MA)¹⁻⁴. Con la scoperta nel 1967 da parte dei coniugi giapponesi Ishizaka delle IgE, anticorpi specifici coinvolti nella reazione allergica immediata, si comprese meglio come questo fosse l'andamento proprio dell'allergia, tipica dell'infanzia, guidata da fattori genetici e ambientali con risposte immunitarie di tipo Th₂^{5,6}. Focalizzare i nuovi aspetti degli ultimi 20 anni sulla MA è lo scopo dell'articolo.



Gli ultimi venti anni

NUOVI MEMBRI

ERA NOTO CHE ALLA DA, FLOGOSI CRONICA DELLA cute caratterizzata da intenso prurito, in lattanti geneticamente predisposti, si associasse l'allergia alimentare (IgEAA). Di recente l'esofagite eosinofila (EEO) è entrata a far parte della MA⁷: infatti la EEO è frequente negli individui allergici ed è caratterizzata da una flogosi allergica. L'EEO condivide i loci di suscettibilità con tutti gli altri membri della MA;

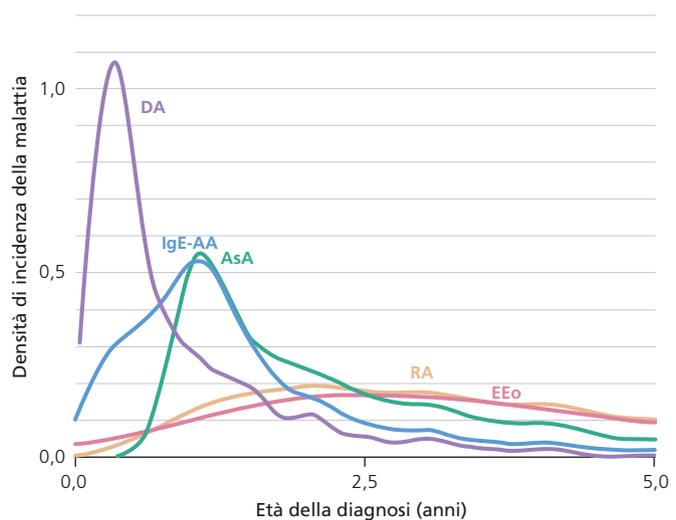
sono descritte associazioni epidemiologiche tra IgEAA ed EEO; gli aeroallergeni possono esacerbarla.⁸

Giovanni Cavagni
Allergologo pediatra
Già Primario di Allergologia
dell'Ospedale Pediatrico
Bambino Gesù di Roma

EPIDEMIOLOGIA

L'EREDITABILITÀ DELLE MALATTIE ALLERGICHE È STATA stimata tra il 60 e il 75% in gemelli con AsA e DA. Diversi studi selezionati hanno descritto la progressione della "triade" in successione da DA, a AsA e RA con una forte evidenza di come la DA grave è a rischio maggiore di sviluppare AsA rispetto a quelli con DA lieve, così come l'insorgenza di RA nei pazienti con AsA; mentre la DA persistente non aumenta il rischio di sviluppo di RA. Questi dati supportano la progressione temporale da DA alle altre m. atopiche con un concomitante declino della prevalenza della precedente malattia^{7,9} (Figura 1). →

Figura 1. La marcia atopica (MA). Densità di incidenza di dermatite atopica (DA), allergia alimentare IgE mediata (IgE-AA), asma (AsA), rinite allergica (RA) ed esofagite eosinofila (EEO) per età.



A che punto siamo | La marcia atopica: il percorso delle allergie negli ultimi 20 anni tra evidenze e aspettative

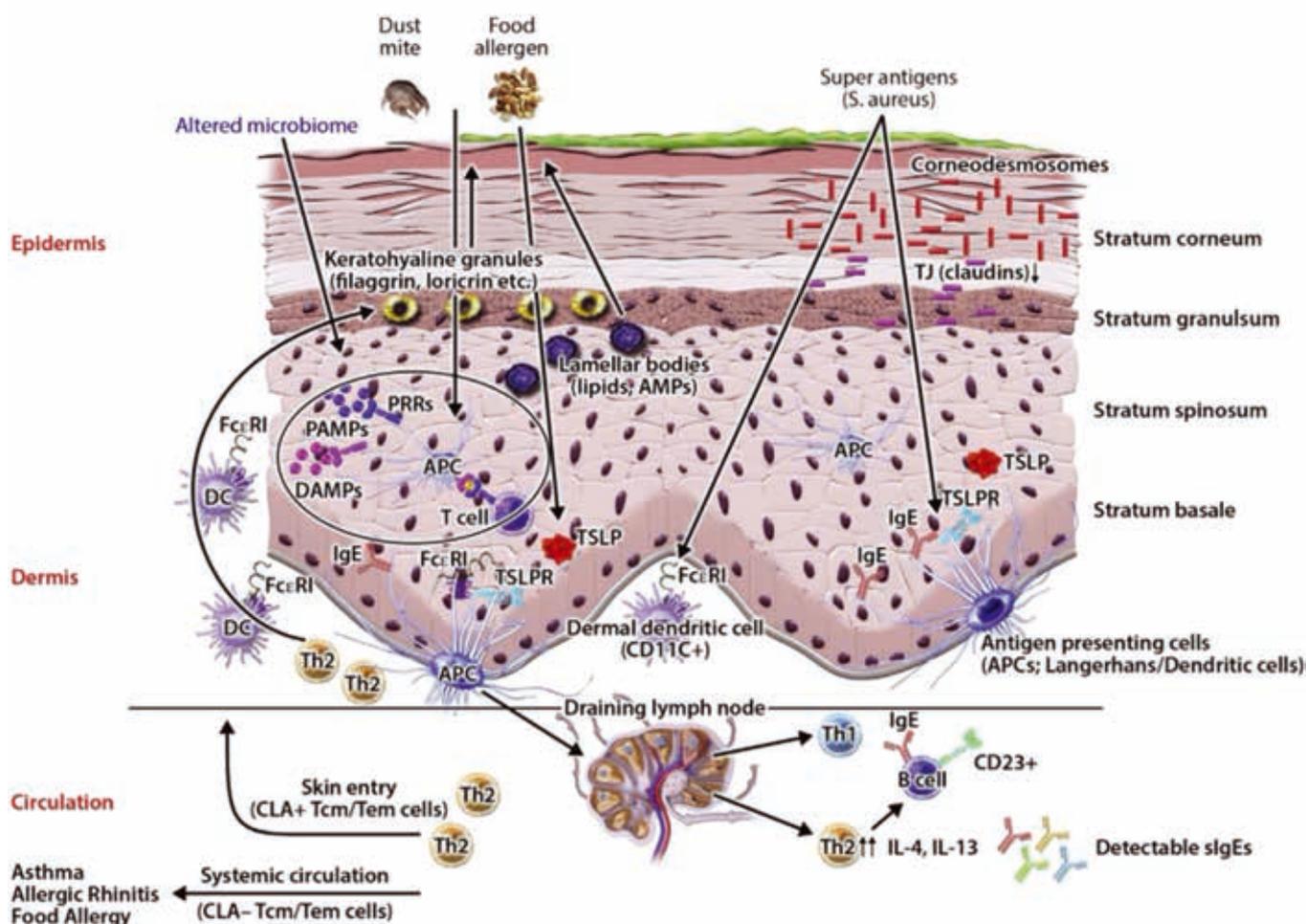


Figura 2. Meccanismi fisiopatologici. La barriera cutanea alterata favorisce la penetrazione di antigeni (p. es., acari della polvere e allergeni alimentari) e l'attivazione dei recettori immunitari innati e di riconoscimento dei profili. PAMP e DAMP vengono secreti in seguito al danno tissutale e/o ad una colonizzazione microbica alterata per avviare e mantenere la flogosi tissutale (area ingrandita). Allo stesso tempo: la stimolazione antigenica porta alla secrezione di citochine TH2 (IL-25, IL-33 e TSLP) con l'attivazione delle cellule presentanti l'antigene (APC) – cellule del Langerhans (LC) recanti IgE e FcεRI e delle cellule dendritiche (DC) del derma e alla migrazione ai linfonodi drenanti regionali per avviare la differenziazione TH2 e linfociti B indirizzati alla produzione di IgE. A loro volta, i linfociti T ricircolano per infiltrarsi nella cute (cellule CLA+ TEM / TCM) o vengono distribuiti perifericamente (cellule CLA2 TEM / TCM) ad altri organi terminali per avviare la sintomatologia atopica locale. PRR, recettore di riconoscimento del profilo; TSLPR, recettore TSLP (da Czarnecki T *et al.*¹⁵).

➔ **AMBIENTE**

GIÀ NEL 1989, CON L'“IPOTESI IGIENICA” DI STRACHAN, SI attribuiva alla convivenza con più fratelli, animali domestici e alla crescita in fattoria un ruolo protettivo contro lo sviluppo di malattie allergiche.¹⁰ Un recente studio su bambini Amish e Hutteriti ha mostrato una prevalenza significativamente più bassa di AsA nei primi rispetto ai secondi nonostante la loro ascendenza comune.¹¹ Le fattorie Amish dell'Indiana, piccole, a gestione familiare, utilizzano pratiche agricole tradizionali, mentre quelle Hutterite nel Sud Dakota sono più industriali. Si è scoperto che l'endotossina della polvere di fattoria è protettiva contro lo sviluppo di allergie e, di conseguenza, i bambini Amish, i cui livelli di endotossina sono quasi 7 volte superiori a quelli dei bambini Hutteriti, avevano una minore prevalenza di AsA.^{12,13}

GENETICA

LE MUTAZIONI DEL GENE DELLA FILAGGRINA (FLG – proteina aggregante i filamenti della matrice che circonda i corneociti del derma ancorandoli saldamente l'uno all'altro) hanno una forte associazione al rischio di DA ma sono anche associate al rischio di IgEAA e AsA. Un ulteriore supporto al ruolo centrale dell'epitelio nella patogenesi delle malattie allergiche è fornito da varianti geniche che codificano citochine derivate da cellule epiteliali e dai loro recettori con aumentato rischio di m. allergica. I polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) nei loci per linfopoietina stromica timica (TSLP) o il suo recettore sono stati implicati nel rischio di AsA, DA ed EEO; i SNP, nei loci per l'interleuchina (IL)33 o il suo recettore, sono associati al rischio di AsA e DA.

*L'uso dei probiotici (*Bifidobacteria*, *Lactobacillus rhamnosus* GG) per migliorare il microbioma ha prodotto risultati contrastanti, e sono necessari ulteriori studi per comprendere l'importanza di specifici modelli microbici.*

Quindi l'aumentata suscettibilità alle malattie allergiche in più siti, osservata in individui con mutazioni della flaggrina, l'inibitore della serina peptidasi Kazal-tipo 5 (SPINK5) e la corneodesmosina (CDSN), suggerisce un legame fisiopatologico tra difetti della barriera cutanea e l'aumento del rischio di MA in altre sedi.¹⁴

MECCANISMI FISIOPATOLOGICI

IL DANNO DELLA BARRIERA CUTANEA E L'AUMENTO DELLA perdita d'acqua transepidermica (TEWL) da parte della cute danneggiata del lattante possono essere sufficienti a determinare l'attivazione del processo immunitario e la comparsa della DA ad esordio precoce in questi bambini. È stato osservato come l'aumento della TEWL nella cute dei lattanti con DA fosse correlato significativamente con Th17/Th22 ed altri biomarcatori Th₂, dimostrando l'interazione tra il danno di barriera e l'attivazione delle citochine nella caratterizzazione del fenotipo della DA del lattante. La barriera danneggiata favorirebbe la penetrazione di allergeni (per es., acari della polvere o proteine del latte vaccino), con successiva attivazione dell'immunità innata. Diversi modelli molecolari associati a patogeni (PAMP), e quelli molecolari associati al danno (DAMP), vengono secreti in seguito al danno tessutale e/o alla alterata colonizzazione microbica con avvio e mantenimento della flogosi tessutale. La stimolazione antigenica causerebbe il danno tissutale con la produzione delle citochine pro-allergiche IL-25, IL-33 e TSLP. La migrazione delle cellule presentanti l'antigene (APC) ai linfonodi loco-regionali, indurrebbe l'attivazione dell'immunità adattativa con attivazione di una risposta Th₂ e produzione di IgE. Successivamente, le cellule T attivate in circolo migrerebbero di ritorno nella cute, ed ex novo, in altri organi, favorendo la comparsa della DA a esordio precoce, e l'avvio delle altre successive m. allergiche. Questa DA ha quindi un suo proprio fenotipo caratterizzato dalla espansione delle cellule Th₂ e dall'attivazione di molteplici linee citochiniche (Figura 2).

Lo sviluppo della DA del bambino, con una infiltrazione cutanea di circa il 99% di linfociti T e scarsa presenza di linfociti B, risulta essere un processo linfociti-T guidato. Così la MA inizia con l'espansione e l'attivazione di Th₂ in circolo e nella cute, che stimola la produzione di IgE, in coerenza con gli attuali concetti immunologici. Il fatto che le altre manifestazioni allergiche tipiche della MA inizino mesi o anni dalla comparsa della DA, potrebbe falsamente suggerire l'esistenza di uno "switch" allergico molto a valle dell'insorgenza della malattia della cute. L'inizio dello switching delle IgE coincide invece con l'insorgenza dell'DA, e quindi la MA è già incombenente quando compare la DA. È evidente che oltre all'intervento primario precoce siano necessari rimaneggiamenti secondari del sistema immunitario una volta che il fenotipo cutaneo si sia definito. È stato dimostrato infine che, sebbene la DA sia innescata dalle cellule linfonodi innate (ILCs) indipendentemente dall'immunità adattativa, quest'ultima è necessaria per il successivo sviluppo di IgEAA, AsA, RA e EEo.¹⁵

MICROBIOMA

LA DISBIOSI MICROBICA INTESTINALE È STATA ASSOCIATA allo sviluppo di malattie allergiche. Si ipotizza che la bassa biodiversità e la disbiosi causino una diminuzione della produzione di acidi grassi a catena corta e determinino un processo proinfiammatorio sbilanciato verso i Th₂. Particolari influenze microbiche sono state associate a risposte atopiche, mentre altre sono state associate alla tolleranza.¹⁶



La marcia si può fermare?

È STATO DIMOSTRATO CHE L'USO DI CREME IDRATANTI, IN neonati ad alto rischio riduce la TEWL, la gravità della DA e la colonizzazione batterica, e quindi possono essere indicate per la prevenzione primaria della DA anche se non è completamente noto il meccanismo con cui →

A che punto siamo | La marcia atopica: il percorso delle allergie negli ultimi 20 anni tra evidenze e aspettative

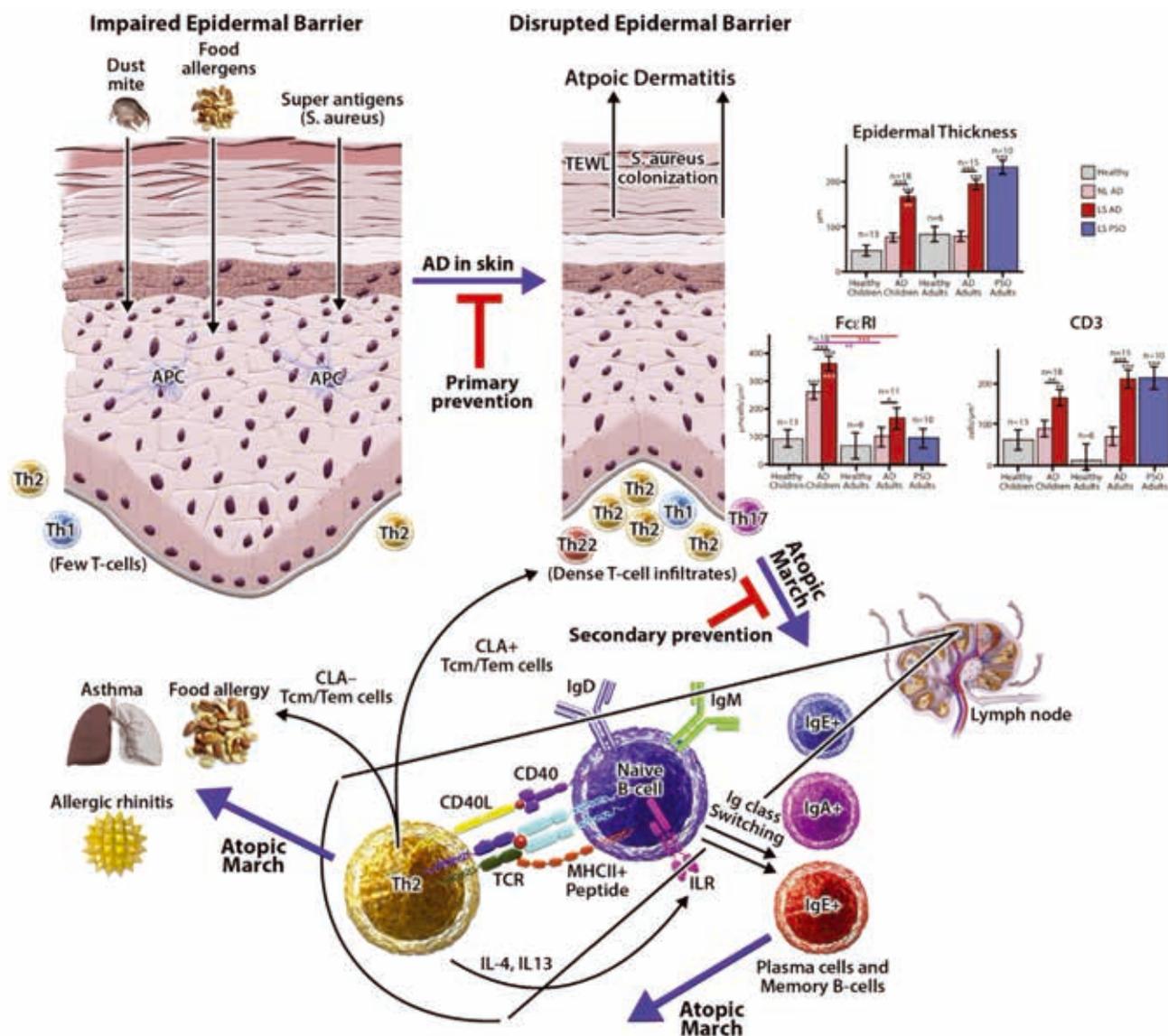


Figura 3. Prevenzione dell'AD e della marcia atopica. La penetrazione precoce dell'Ag avviene attraverso la barriera epidermica danneggiata nei neonati ad alto rischio. Pertanto, l'uso di creme idratanti, migliorando l'integrità della barriera, può evitare la comparsa di DA. Se la prevenzione primaria fallisce, con la comparsa della DA, aumenta la TEWL, la colonizzazione di S aureus, il danno di barriera e l'infiltrazione di linfociti T nella cute. Così, nella cute di DA si osserva: una barriera iperplastica, l'infiltrazione eccessiva di cellule T CD31 e una maggiore espressione di FcεRI. Questi cambiamenti immunitari e di barriera innescano successivamente la tendenza dei linfociti B verso le IgE, la migrazione dei linfociti T e la promozione della MA, tra cui IgE-AA, RA e AsA. (ILR, recettore dell'IL; LS, lesionata; NL, non lesionata; PSO, psoriasi; TCR, recettore delle cellule T) (da Czarnowicki T et al.¹⁵).

→ riducono lo sviluppo di DA.¹⁷ I composti antinfiammatori topici (corticosteroidi), specifici nel trattamento della DA attiva, invece non sono raccomandati come prevenzione primaria nei lattanti ad alto rischio, ma non affetti.

L'introduzione precoce di alimenti allergenici sembra promuovere la tolleranza nella IgEAA: infatti vi sono studi che dimostrano in questi casi la riduzione della prevalenza di allergia all'arachide e all'uovo, se assunti precocemente¹⁸.

L'uso dei probiotici (*Bifidobacteria*, *Lactobacillus rhamnosus* GG) per migliorare il microbioma ha prodotto risul-

tati contrastanti, e sono necessari ulteriori studi per comprendere l'importanza di specifici modelli microbici.¹⁹

Dati sulla prevenzione secondaria dei disturbi atopici nei bambini con DA sono pochissimi. Lo studio ETAC aveva mostrato effetti benefici solo nella prevenzione dell'AsA da polline di graminacee con un trattamento di 18 mesi con cetirizina, in bambini sotto i 2 anni, sensibilizzati agli allergeni con DA.²⁰

Negli ultimi anni sono state sviluppate terapie biologiche che mirano più specificamente a modificare la risposta immunitaria allergica. Anticorpi monoclonali (AcM)

hanno dimostrato efficacia nel trattamento dell'AsA e DA. Lomalizumab è un AcM umanizzato anti-IgE che impedisce il legame delle IgE ai recettori Fc su basofili e mastociti.²¹ Il dupilumab, un AcM verso la subunità alfa del recettore dell'IL-4 che blocca sia l'IL-4 che l'IL-13, ha mostrato efficacia nel trattamento dell'AsA e DA;²² il miglioramento cutaneo nei pazienti con DA (circa il 70%) si è accompagnato a inversione delle anomalie immunitarie tissutali e di barriera, comprese le citochine infiammatorie.²³ Il blocco precoce dell'asse Th₂ con AcM in pazienti con DA grave è promettente per la prevenzione secondaria della MA (Figura 3).²⁴



Conclusioni

IN QUESTI ULTIMI 20 ANNI LA EEO HA FATTO IL SUO ingresso tra le malattie della MA. Vi sono numerosi dati sull'uso intensivo di emollienti nella prevenzione primaria della DA nei neonati ad alto rischio (prima della sua comparsa); nei bambini già affetti DA grave vi è un'attivazione immunitaria locale e sistemica che probabilmente richiede un intervento immunitario sistemico per trattare efficacemente la DA e prevenire la MA. Futuri studi dovrebbero valutare l'effetto di immunomodulatori sul cambiamento del corso della MA nei bambini con DA grave. Identificare i fattori di rischio associati alla MA, a partire dalla DA, è importante per il riconoscimento precoce delle altre malattie atopiche. La comprensione del ruolo dell'età, della gravità, della storia familiare, del fenotipo e dei tratti genetici fornirebbe un quadro più chiaro di come IgEAA, AsA, RA e EEO possano sequenziare la DA ■

Bibliografia

1. Hare W. Socratic open-mindedness. *Int J Philos Educ* 2009;18:5-16.
2. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(6 Suppl):S11827.
3. Hill DA, Spergel JM. The atopic march: critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120:131-7.
4. Leung DY, Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:769-79.
5. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733-43.
6. Toledo MF, Saraiva-Romanholo BM, Oliveira RC, et al. Changes over time in the prevalence of asthma, rhinitis and atopic eczema in adolescents from Taubaté, São Paulo, Brazil (2005-2012): relationship with living near a heavily travelled highway [Internet]. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2016;44:439-44.
7. Hill DA, Grundmeier RW, Ramos M, Spergel JM. Eosinophilic esophagitis is a late manifestation of The allergic March. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1528-33.
8. Hill DA, Dudley JW, Spergel JM. The prevalence of eosinophilic esophagitis in pediatric patients With IgE-mediated food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:369-75.
9. von Kobyletzki LB, Bornehag CG, Hasselgren M, Larsson M, Lindström CB, Svensson Å. Eczema in early childhood is strongly associated with the development of asthma and rhinitis in a prospective cohort. *BMC Dermatol* 2012;12:11.
10. Strachan DP. Allergy and family size: a riddle worth solving. *Clin Exp Allergy* 1997;27:235-6.
11. Stein MM, Hrusch CL, Gozdz J, et al. Innate immunity and asthma risk in Amish and Hutterite Farm children. *N Engl J Med* 2016;375:411-21.
12. Schuijs M, Willart M, Vergote K. Farm dust and endotoxin protect against allergy through A20 induction in lung epithelial cells. *Science* 2015; 349:1106-110.
13. Stein MM, Hrusch CL, Gozdz J, et al. Innate immunity and asthma risk in Amish and Hutterite farm children. *N Engl J Med* 2016; 375:411-21.
14. Leung DY. Clinical implications of new mechanistic insights into atopic dermatitis. *Curr Opin Pediatr* 2016;28:456-62.
15. Czarnowicki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1723-34.
16. Chernikova D, Yuan I, Shaker M. Prevention of allergy with diverse and healthy microbiota: an update. *Curr Opin Pediatr* 2019;31:418-25.
17. Giam YC, Hebert AA, Dizon MV, et al. A review on the role of moisturizers for atopic dermatitis. *Asia Pac Allergy* 2016;6:120-8.
18. Perkin MR, Logan K, Tseng A, et al. Randomized trial of introduction of allergenic foods in breast-fed infants. *N Engl J Med* 2016;374:1733-43.
19. Cabana MD, McKean M, Caughey AB, et al. Early probiotic supplementation for eczema and asthma prevention: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2017;140:e20163000.
20. Wahn U. Allergic factors associated with the development of asthma and the influence of cetirizine in a double-blind, randomised, placebo-controlled trial: first results of ETAC. *Early Treatment of the Atopic Child. Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:116-24.
21. Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:184-90.
22. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2016;375:2335-48.
23. Thaci D, Simpson EL, Beck LA, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet* 2016;387:40-52.
24. Aw M, Penn J, Gauvreau GM, Lima H, Sehmi R. Atopic March: Collegium Internationale Allergologicum Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol* 2020;181:1-10.