

Review

Immunoterapia per alimenti e allergie non-IgE-mediate: caso clinico e revisione della letteratura

Immunotherapy for food and non-IgE-mediated allergies: clinical case and review of the literature

Enrica Manca^{1,2}, Marco Ugo Andrea Sartorio³, Barbara Cuomo⁴, Giovanni Cosimo Indirli⁵, Caterina Anania⁶, Enza D'Auria⁷, Fabio Decimo⁸, Mauro Calvani⁹

¹ SC di Pediatria Universitaria, Policlinico di Foggia; ² IDESP, Università di Montpellier - INSERM, Francia; ³ SC di Pediatria, Dipartimento di Medicina dell'Infanzia e dell'Età Evolutiva, Ospedale Fatebenefratelli e Oftalmico, Milano; ⁴ UOC di Pediatria Ospedale Belcolle, Viterbo; ⁵ Immuno-allergologo pediatra, libero-professionista, Referente della SIAIP per la Basilicata; ⁶ Dipartimento Materno Infantile e Scienze Urologiche, Immunologia e Allergologia, Sapienza Università di Roma; ⁷ UOS Allergologia, Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", Università degli Studi di Milano; ⁸ Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli; ⁹ UOC di Pediatria, Ospedale "S. Camillo-Forlanini", Roma

CORRISPONDENZA

Barbara Cuomo
cuomoba@gmail.com

Conflitto di interessi: Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo

Come citare questo articolo: Manca E, Sartorio MUA, Cuomo B, et al. Immunoterapia per alimenti e allergie non-IgE-mediate: caso clinico e revisione della letteratura. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2023;37(04):15-22. <https://doi.org/10.53151/2531-3916/2023-343>

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

RIASSUNTO

Le allergie alimentari non-IgE-mediate presentano solitamente una buona prognosi con acquisizione nel tempo della tolleranza all'alimento in causa. A volte, tuttavia, questa non viene raggiunta e, pertanto, la gestione della patologia costringe a una dieta di eliminazione protratta. In questi casi ci si interroga se sia possibile tentare la desensibilizzazione (o immunoterapia) orale, già impiegata con ottimi risultati nelle allergie alimentari IgE-mediate, anche a questo sottogruppo di pazienti. La desensibilizzazione orale per alimenti, intesa come la somministrazione di quantità progressivamente crescenti di allergene, ha l'obiettivo di raggiungere uno stato di non reattività all'allergene in corso di terapia. In questo lavoro, prendendo spunto dal caso di una bambina affetta da enterocolite allergica o *Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome* (FPIES) da proteine del latte vaccino nella quale abbiamo tentato con successo l'immunoterapia orale, proponiamo una revisione della letteratura circa la desensibilizzazione orale nelle allergie alimentari non-IgE-mediate, inclusa la malattia celiaca.

PAROLE CHIAVE: immunoterapia orale, allergia alimentare, allergie alimentari non-IgE-mediate

SUMMARY

Non-IgE-mediated food allergies usually have a good prognosis with progressive acquisition of tolerance towards the culprit allergen. However, sometimes tolerance is not reached and management requires a long-term elimination diet. In these cases, questions arise about the possibility of attempting an oral desensitization (immunotherapy), already in use in the IgE-mediated forms with good results. The aim of oral desensitization for food, that is the administration of

progressively increasing doses of the culprit allergen, is to reach a non reactive state during the therapy. In this article, using the example of a child with Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES) to cow's milk proteins who underwent the oral desensitization with success, we performed a review of the international literature on oral desensitization in non-IgE-mediated food allergies, celiac disease included.

KEYWORDS: oral immunotherapy, food allergy, non-IgE-mediated food allergy

INTRODUZIONE

Le allergie alimentari non-IgE-mediate sono un gruppo di patologie causate da allergeni alimentari che in età pediatrica colpiscono prevalentemente bambini piccoli a partire dai primi mesi di vita. La sintomatologia è caratterizzata da segni cutanei come dermatite atopica o da sintomi gastrointestinali. Questi ultimi possono delineare quadri riconoscibili come la proctocolite allergica (*Protein-Induced Allergic Proctocolitis, FPIAP*), l'enteropatia allergica (*Food Protein-Induced Enteropathy, FPE*), la sindrome dell'enterocolite allergica (*Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome, FPIES*) e le forme eosinofile quali l'esofagite (*Eosinophilic Esophagitis, EoE*), la gastrite (*Allergic Eosinophilic Gastroenteritis, AEG*) e la colite eosinofila (*Eosinophilic Colitis, EC*)¹. Tra le allergie non-IgE-mediate rientrano anche la celiachia, l'ipersensibilità al glutine e altre forme cliniche con sintomi meno specifici dovuti a un'alterata motilità gastrointestinale che prendono il nome di *Food Proteins Induced Motility Disorders* (FPIMD). Questo gruppo include il reflusso gastro-esofageo, la diarrea, i dolori addominali ricorrenti e le alterazioni dell'alvo, come la costipazione, causati dalle allergie alimentari che possono essere associati allo scarso accrescimento²⁻⁴. Tutte queste forme non sono mediate dall'azione delle IgE specifiche, pertanto, le classiche prove allergiche sono più spesso negative. Nell'allergia non-IgE-mediata sono coinvolti meccanismi di tipo cellulo-mediato e i quadri clinici sono solitamente caratterizzati da sintomi che insorgono in modo lento, dopo molte ore o giorni dall'ingestione dell'allergene, a eccezione della FPIES, e alcuni casi di celiachia, dove invece l'esordio è acuto, dopo alcune ore, similmente a quanto si verifica nelle allergie IgE-mediate. La prognosi in età pediatrica è buona perché, a eccezione della celiachia, i bambini acquisiscono la tolleranza all'alimento responsabile dopo diete di eliminazione di breve durata. In casi rari la tolleranza tarda ad arrivare e la dieta di eliminazione costituisce l'unico trattamento. La ricerca scientifica a oggi non ha trovato strategie terapeutiche diverse al contrario delle forme di allergia IgE-mediata, per le quali sono state tentate altre possibilità, tra cui l'introduzione dell'allergene alimentare processato (ad es. ben cotto nel caso dell'allergia a latte e uovo) e la desensibilizzazione (o immunoterapia) orale. L'efficacia della desensibilizzazione orale nelle forme di allergia IgE-mediate ha recentemente portato a ipotizzare un suo ruolo anche nelle forme di allergia non-IgE-mediate per le quali al momento non risulta raccomandata. In questo lavoro abbiamo voluto raccogliere le esperienze riportate in letteratura in merito alla desensibilizzazione orale e aggiungere un nostro caso clinico.

CASO CLINICO

Veronica (15 anni) ha manifestato il primo episodio di reazione alle proteine del latte vaccino all'età di 9 mesi. La bambina era stata con-

dotta presso l'ambulatorio di allergologia perché aveva presentato vomito ripetuto associato a pallore cutaneo e abbattimento a distanza di circa un'ora dall'assunzione di latte artificiale. Si trattava di una bambina in buone condizioni generali con crescita staturale-ponderale regolare e dermatite atopica fin dai primi mesi di vita, nata da gravidanza regolare con parto cesareo a termine. Nelle prime 48 ore di vita, per ipogalattia materna, le erano state offerte delle aggiunte di latte artificiale, successivamente la bambina era stata alimentata al seno fino a quando si era resa necessaria l'integrazione con latte artificiale. All'anamnesi familiare emergeva che il padre era affetto da rinite allergica. La diagnosi di FPIES da proteine del latte vaccino veniva posta con l'esecuzione del test di provocazione orale (TPO); il dosaggio delle IgE specifiche e i *prick tests* per latte fresco e frazioni proteiche erano negativi e così pure il *patch test* eseguito con alimento naturale su dischi assorbenti di 12 mm. La bambina veniva posta a dieta priva di latte e derivati e ogni 18-24 mesi veniva richiamata per eseguire il TPO e testare l'eventuale acquisizione della tolleranza. I TPO venivano ripetuti somministrando tre dosi di latte vaccino intero fresco distanziate di mezz'ora l'una dall'altra, pari a una dose cumulativa di 0,06 g di proteine/kg⁵. Negli anni successivi i test sono sempre risultati positivi per l'insorgenza di vomito profuso a circa un'ora dall'ultima dose di latte e associato a lieve incremento degli indici di infiammazione e dei neutrofilii. La metaemoglobinemia è risultata sempre normale e il sangue occulto nelle feci negativo. In alcune occasioni, a seguito del TPO, si è resa necessaria la reidratazione e.v. ed è stato somministrato un corticosteroide per via e.v. (metilprednisolone)⁶. I test allergologici ripetuti in tutte le occasioni del TPO sono sempre risultati negativi. Con l'avanzare dell'età le reazioni sono cambiate comparando a una maggiore distanza di circa una-due ore dall'ingestione dell'alimento e per dosi più elevate, era infatti necessaria la somministrazione di una quarta dose offerta a distanza di un'ora dalle prime tre e pari alla somma di queste. Inoltre, la somministrazione di ondansetron i.m. limitava la reazione clinica a un massimo di due vomiti⁷. Più recentemente il TPO era stato ripetuto anche con il latte cotto in matrice di grano, come già descritto in letteratura (100 ml di latte vaccino intero cotto al forno a 180° per 20 minuti in un impasto con 100 g di farina), che anche in questo caso era apparso non tollerato^{8,9}.

A febbraio 2020, all'età di 12 anni, la bambina ha ripetuto il TPO inizialmente con latte vaccino intero fresco risultato positivo e, a distanza di un mese, con latte cotto in matrice di grano. A seguito della positività anche del secondo test si è scelto in accordo con la famiglia di avviare un percorso di desensibilizzazione orale. È stata proposta l'assunzione di latte cotto estensivamente (al forno) con dosi via via crescenti di un dolce preparato con 100 ml di latte fresco. La desensibilizzazione è iniziata con una dose quotidiana di circa 1/16 del dolce,

con successivo raddoppio della dose ogni settimana. L'assunzione avveniva nelle prime ore del pomeriggio, al rientro a casa al termine della scuola. Dopo 2 mesi, giunta alla dose di metà dolce (circa 50 ml di latte vaccino), la bambina ha iniziato a lamentare dolori addominali episodici e la necessità costante di evacuare durante le ore notturne a circa 10 ore di distanza dall'assunzione del latte. Si è scelto allora di spostare la somministrazione della dose nelle prime ore della giornata ottenendo l'evacuazione nel pomeriggio ed evitando i risvegli notturni. La desensibilizzazione è stata sospesa dopo pochi giorni a causa della comparsa di alcuni episodi di diarrea e del peggioramento dei dolori addominali.

A distanza di 12 mesi dal primo tentativo di desensibilizzazione è stato ripetuto il TPO con latte fresco intero che ha confermato la persistenza della malattia. È stato avviato un secondo tentativo di desensibilizzazione questa volta con latte vaccino intero fresco ma con incrementi molto lenti di 5 ml al mese e in associazione con la somministrazione quotidiana di fermenti lattici (*Lactobacillus rhamnosus* LR 32, *paracasei* LPC37, *acidophilus* LA 14 e *Bifidobacterium lactis* BL 04 e *longum* BL 05, *Saccharomyces* spp).

Durante la fase di incremento della dose somministrata non sono comparsi segni né sintomi sospetti di reazione allergica o di malattie eosinofile gastrointestinali, e a distanza di 11 mesi, raggiunta la dose di 100 ml di latte vaccino/die per un mese, è stato ripetuto il TPO offrendo una dose doppia di latte vaccino pari a 200 ml. La bambina non ha manifestato reazioni avverse, gli esami ematici non hanno evidenziato alterazioni degne di nota (emocromo, indici di infiammazione, dosaggio della MetHb) e la ricerca del sangue occulto nelle feci è risultata negativa. Le indagini sono state successivamente ripetute a distanza di 3 mesi dalla liberalizzazione della dieta e nessuna modifica è stata riscontrata. A distanza di oltre un anno dalla desensibilizzazione la ragazza è a dieta libera per latte vaccino fresco e i suoi derivati sia per prodotti freschi che estensivamente cotti in matrice di grano e non ha mai avuto reazioni avverse.

METODI

Per questo lavoro abbiamo effettuato una revisione non sistematica della letteratura sul portale di ricerca Medline/Pubmed volta a identificare eventuali pubblicazioni circa la desensibilizzazione (o immunoterapia) orale per alimenti nei casi di allergia non-IgE-mediate. Sono state utilizzate stringhe di ricerca che comprendessero termini riferiti alla desensibilizzazione ("oral desensitization", "oral immunotherapy", "OIT") combinate mediante la variabile "AND" a termini riferiti alle patologie non-IgE-mediate ("non-IgE-mediated allergy", "non-IgE-mediated food allergy", "Protein-Induced Allergic Proctocolitis", "Food Protein-Induced Enteropathy", "FPIES: Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome", "Eosinophilic Esophagitis", "Allergic Eosinophilic Gastroenteritis", "Eosinophilic Colitis", "Celiac disease"). La ricerca ha permesso di identificare un singolo lavoro di desensibilizzazione allergica in corso di FPIES e alcuni lavori circa la desensibilizzazione allergica in corso di celiachia.

IMMUNOTERAPIA PER ALIMENTI

Come per le allergie respiratorie o per quelle al veleno di insetti, anche nelle allergie alimentari si è cercato di superare la malattia intervenendo sul meccanismo immunologico attraverso la somministrazione dell'allergene come tale (o modificato) per via sublinguale, orale, sottocutanea o epidermica. Per l'allergia alimentare, la via orale si è dimostrata la più efficace anche se comunque gravata da effetti collaterali. L'immunoterapia o desensibilizzazione orale per alimenti (DOPA) consiste nella somministrazione di quantità progressivamente crescenti di allergene con l'obiettivo di raggiungere la desensibilizzazione, definita come uno stato di non reattività all'allergene in corso di terapia, aumentando la soglia reattogena. In tal modo, si riesce a prevenire reazioni allergiche e/o a ridurre la severità in caso di esposizione accidentale all'allergene¹⁰⁻¹³. La DOPA può inoltre indurre la "sustained unresponsiveness" (SU) e la tolleranza orale¹⁰⁻¹². Entrambe le condizioni comportano l'assenza di reazioni in seguito all'ingestione dell'allergene al termine della terapia. La SU indica la capacità di tollerare solo per un periodo di tempo, più o meno prolungato, l'alimento verso cui ci si è desensibilizzati dopo averne sospesa l'assunzione, mentre la tolleranza orale indica la completa e persistente capacità di tollerare un alimento, indipendentemente dalla sua assunzione, come normalmente si verifica alla nascita¹¹. In letteratura sono presenti numerosi protocolli di desensibilizzazione principalmente per le proteine del latte, uovo e arachide. Recentemente ne sono stati pubblicati altri riguardanti alimenti diversi come frutta a guscio e grano¹⁴. La DOPA è indicata in pazienti con allergia alimentare IgE-mediate documentata. L'*European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) attualmente la raccomanda per il trattamento dell'allergia alle proteine del latte vaccino, uovo e arachide a partire dall'età di 4-5 anni, dal momento che prima di questa età la tolleranza potrebbe essere acquisita spontaneamente. La DOPA è stata studiata anche per allergeni diversi da quelli elencati o per allergie multiple, anche in associazione alla somministrazione di farmaci biologici (omalizumab o dupilumab), ma non esistono dati sufficienti a supporto^{11,15,16}.

Gli effetti collaterali più frequentemente riscontrati in corso di DOPA sono il prurito del cavo orale, il rash periorale e il dolore addominale^{12,15,17}. Tali sintomi talora possono evolversi in reazioni immediate sistemiche, nell'anafilassi o nella comparsa di un'esofagite eosinofila, in percentuali stimate intorno al 3%, ma in alcuni studi anche superiori. I pazienti devono essere monitorati soprattutto nelle fasi di aumento della dose, maggiormente soggette a comparsa di reazioni più severe^{11,15,17}. È quindi necessario che la DOPA sia effettuata da medici esperti nell'argomento dopo acquisizione di consenso informato scritto dei genitori.

La decisione finale di iniziare una DOPA deve essere presa su base individuale dopo discussione con paziente e/o genitori che devono essere fortemente motivati in modo da avere un'ottima aderenza ai protocolli^{11,15,16}. Nello stesso modo, in caso di ripetute reazioni locali o sistemiche bisogna discuterne la sospensione¹⁵.

MECCANISMI D'AZIONE DELLA DOPA NELLE ALLERGIE IgE-MEDIATE

Il meccanismo alla base del processo di desensibilizzazione e dei suoi effetti a lungo termine non è ben conosciuto^{18,19}. In corso di DOPA, dopo una fase iniziale di aumento delle IgE specifiche, che dura qualche mese, queste tendono a ridursi, mentre si verifica un incremento di IgG4 specifiche¹⁷⁻²⁰. Le IgG4 competono con le IgE nel legame con l'allergene e sopprimono la reattività di mastociti e basofili, fondamentale per il raggiungimento della remissione della sintomatologia allergica al termine della DOPA¹⁸⁻²⁰.

Dopo circa 6-12 mesi di DOPA avviene il passaggio dalla produzione di citochine TH2 verso un profilo proinfiammatorio con un maggiore tasso di IL-1 β e TNF- α , una riduzione del numero di IgE specifiche prodotte e un calo di affinità delle IgE specifiche verso l'epitopo^{17,18,20}. Il meccanismo della DOPA è stato a oggi studiato nelle allergie immediate ritenendo fondamentale l'effetto che essa determina sulla produzione e/o l'azione delle IgE specifiche, in futuro, accanto alla possibilità che il trattamento risulti efficace anche nelle forme di allergia non-IgE-mediata, sarà necessario valutare altri diversi meccanismi immunologici.

LA DOPA COME CAUSA DI UN'ALLERGIA NON-IgE-MEDIATA: IL CASO DELLE MALATTIE EOSINOFILE INTESTINALI

Le malattie eosinofile gastrointestinali includono diverse malattie croniche, caratterizzate da sintomi gastrointestinali diversi, oltre a un'infiltrazione eosinofila del tratto gastrointestinale e, talora, alla presenza di un'eosinofilia periferica. La più frequente e più spesso correlata all'allergia alimentare è l'esofagite eosinofila. L'esofagite eosinofila è una patologia infiammatoria cronica caratterizzata istologicamente dalla presenza di eosinofilia a livello della mucosa esofagea e clinicamente dalla presenza di sintomi da alterata funzione e motilità dell'esofago²¹. La patogenesi di questa condizione non è completamente chiarita ma le evidenze suggeriscono un simultaneo coinvolgimento di fattori genetici, ambientali e fattori relativi al sistema immunitario dell'ospite. Un ruolo centrale sembra ricoprirlo il difetto della funzione di barriera della mucosa esofagea che favorirebbe l'ingresso di antigeni e l'attivazione di una risposta immunitaria di tipo Th2 con reclutamento di eosinofili dal sangue periferico mediante il rilascio di eotassina-3²². Frequente è il riscontro di atopia in pazienti con esofagite eosinofila, con quadri di dermatite atopica, rinite allergica, asma allergico e, in particolare, di allergia alimentare²³. Un ruolo causale degli allergeni alimentari è supportato dall'evidenza che in presenza di un'allergia alimentare il rischio di sviluppare EoE è molto aumentato e che una dieta di eliminazione può spegnere l'infiammazione locale ed eliminare la sintomatologia²⁴.

Non può sorprendere che l'assunzione, durante una DOPA, dell'alimento a cui un soggetto risulta allergico possa favorire lo sviluppo

di una EoE²⁵. Studi clinici hanno evidenziato una prevalenza di EoE in corso di DOPA tra il 2,7 e il 5,7%, fino a percentuali più elevate dell'8,3 e del 15% come riportato da recenti lavori, con maggiore incidenza nel sesso maschile²⁶⁻²⁹. È probabile tuttavia che i dati di prevalenza siano sottostimati, considerato che diversi pazienti interrompono la DOPA per disturbi gastrointestinali senza eseguire un'esofagogastroduodenoscopia diagnostica^{30,31}. Il dosaggio dell'eosinofilia periferica non correla univocamente con l'esordio di EoE dal momento che è un marker aspecifico di atopia³².

La EoE nel corso di una DOPA può insorgere all'inizio del trattamento, durante la fase di induzione o più tardivamente, durante il mantenimento^{28,33}. I sintomi di presentazione sono sovrapponibili alle manifestazioni cliniche di EoE al di fuori della DOPA: è possibile infatti riscontrare dolore addominale, vomito o disfagia²⁸. Le linee guida EAACI del 2018 raccomandano un monitoraggio clinico volto a una precoce identificazione della EoE¹⁵. Le linee guida canadesi aggiungono che nei casi sospetti per EoE in cui non si registra una risposta clinica a un aggiustamento della dose o all'impiego di farmaci, andrebbe svolta l'endoscopia con l'esecuzione di biopsia al fine di confermare la diagnosi³⁴. Circa la gestione dell'EoE in corso di DOPA manca un consenso della comunità scientifica, tanto che le linee guida EAACI non si esprimono chiaramente su questo punto¹⁵. In tale evenienza occorre quindi adottare una gestione del caso che dipenda dall'esperienza del singolo centro e dalle necessità del singolo paziente²⁸.

L'atteggiamento più diffuso è quello di interrompere la DOPA, dal momento che la EoE si associa a sintomi potenzialmente invalidanti, richiede una terapia aggiuntiva e può comportare lo sviluppo di complicanze a lungo termine, tra cui le stenosi esofagee. Se da una parte, tuttavia, l'interruzione della DOPA permette, considerata la EoE una patologia "antigen-driven", una regressione del quadro clinico, dall'altra condiziona la possibilità di acquisire tolleranza nei confronti dell'alimento o di innalzarne la soglia di reattività. Qualora il clinico decidesse di proseguire la DOPA sarebbe mandatorio prevedere un aggiustamento dei dosaggi e il trattamento della EoE mediante la somministrazione di inibitori di pompa protonica volti a controllare i sintomi e prevenire lo sviluppo di complicanze, come le stenosi esofagee³⁵.

In questa direzione, partendo dall'osservazione che alcuni pazienti con EoE da latte vaccino possono tollerare alimenti contenenti il latte vaccino cotti estensivamente (ad es. biscotti, muffin, ecc.), in virtù di una modificata conformazione degli epitopi mediata dal calore^{35,36}, alcuni autori hanno provato a mantenere nella dieta di pazienti con EoE insorta in corso di DOPA per latte vaccino alimenti contenenti latte cotto estensivamente, dimostrando che circa la metà di questi riesce a mantenere una remissione della EoE solo con la dieta. In questi casi, tuttavia, è necessario ripetere delle endoscopie per verificare che la remissione clinica sia accompagnata da una remissione istologica, perché a volte le due condizioni possono non coincidere. In caso invece di persistenza di infiltrato eosinofilo è necessario decidere se riprendere una dieta rigorosamente priva di proteine del latte vaccino o continuarne l'assunzione associando però una terapia farmacologica per trattare l'EoE³⁷⁻⁴⁰.

Le linee guida EAACI sottolineano che l'EoE conclamata costituisce una controindicazione alla DOPA considerato il rischio di peggioramento clinico in corso di desensibilizzazione⁴⁵. Dato che a posteriori non è possibile escludere che l'esofagite eosinofila comparsa in alcuni bambini in corso di DOPA non fosse preesistente alla DOPA stessa e che nella pratica clinica non è giustificata l'esecuzione di una esofagogastroduodenoscopia in tutti i bambini prima di avviare la DOPA, sembra comunque consigliabile informarsi se il paziente abbia o abbia avuto una storia di sintomi gastrointestinali sospetti per EoE e/o una familiarità per EoE (avere un fratello affetto da EoE aumenta il rischio di sviluppare la malattia di circa 80 volte rispetto alla popolazione generale) e in quei casi discutere con il paziente e la famiglia del possibile rischio di sviluppare la EoE e/o nel caso sottoporlo a EGDS con biopsia prima di avviare la DOPA, in attesa di disporre di altri test di screening come il dosaggio di *markers*, quali ad esempio il livello dei progenitori circolanti degli eosinofili^{33,41,42}.

L'esofagite eosinofila però non è l'unica malattia eosinofila correlata alla DOPA. Echeverria-Zudaire ha effettuato uno studio prospettico arruolando 128 bambini trattati con DOPA, 97 per il latte e 31 per l'uovo. Nessuno ha presentato sintomi gastrointestinali prima di iniziargli. Durante la DOPA sono stati controllati attentamente per la possibile comparsa di sintomi gastrointestinali e in caso di dubbio diagnostico sono stati sottoposti all'esecuzione dell'esame biotico: in questo modo hanno diagnosticato un'esofagite eosinofila in 6 bambini, un'esofagite associata a gastroenterite eosinofila in un bambino e un'esofagite associata a colite eosinofila in un altro bambino⁴³.

DOPA COME TERAPIA DELLE ALLERGIE NON-IgE-MEDIATE: LA DESENSIBILIZZAZIONE ORALE NELLA FPIES

La sindrome enterocolitica indotta da proteine alimentari (FPIES) è un'allergia alimentare non-IgE-mediata, molto spesso diagnosticata nel lattante e nel bambino. Si manifesta con sintomi che seguono l'ingestione del o degli alimenti colpevoli, a distanza di 1-4 ore, e che includono il vomito ripetuto e proiettivo, variabilmente accompagnato da pallore, letargia, ipotonia muscolare ed eventuale diarrea a distanza di 5-10 ore. Nelle reazioni più severe, si possono riscontrare leucocitosi con neutrofilia, piastrinosi, alterazioni metaboliche, anemia, ipoalbuminemia e ipoproteinemia. Ipotensione e shock ipovolemico possono verificarsi fino al 15-20% dei casi. Oltre alla forma acuta, esiste anche una forma cronica che si presenta con diarrea acquosa che occasionalmente può essere ematica o mucosa e può associarsi a vomito ricorrente per giorni o settimane. Si possono associare scarsa crescita ponderale o perdita di peso, anemia, ipoproteinemia e ipoalbuminemia⁴⁴.

Il management della sindrome si fonda sull'eliminazione dell'alimento o degli alimenti colpevoli dalla dieta. Ciò appare sufficiente dal momento che questa forma allergica ha una prognosi buona e regolarmente si risolve entro i primi anni di vita. Tuttavia, come dimostrato dal

nostro caso, sarebbe desiderabile lo sviluppo di approcci terapeutici tendenti ad accelerarne la risoluzione nei casi rari in cui invece si osserva una persistenza della patologia con l'avanzare dell'età. L'unico lavoro pubblicato al momento di induzione attiva di tolleranza tramite desensibilizzazione orale nella FPIES è quello di Miceli Sopo et al⁴⁵.

In questo lavoro, gli autori descrivono la desensibilizzazione orale di un bambino di 9 anni e mezzo, affetto da FPIES acuta da proteine dell'uovo (SPT sempre negativi) che aveva già fallito 6 TPO, di cui i primi 4 con uovo cotto in prodotti da forno e gli altri 2 con uovo crudo. L'ultimo TPO è stato eseguito all'età di 8 anni e mezzo ben al di là dell'età media di acquisizione della tolleranza spontanea all'uovo crudo (in media 43,9 mesi) e caratterizzato da reazioni moderate-severe così come tutti i precedenti⁴⁵. A distanza dall'ultimo TPO, all'età di 9 anni e mezzo è stata avviata la DOPA con la somministrazione in ospedale di una dose iniziale di 0,2 ml di uovo crudo e proseguita a casa con assunzione dell'alimento a giorni alterni e con incrementi circa settimanali della dose. Approssimativamente dopo 13,5 mesi dall'inizio della DOPA, il ragazzo fu in grado di assumere 46 ml di uovo crudo (1 uovo intero) senza alcuna reazione. Continuò, quindi, ad assumere un uovo intero crudo 3 volte la settimana e poi interruppe completamente l'assunzione dell'alimento. A distanza di 1 mese venne effettuato *challenge* con un uovo crudo intero che risultò negativo, dimostrando così l'acquisizione della tolleranza. Le uniche incertezze (peraltro evidenziate anche dagli Autori), riguardano la possibilità di un'acquisizione naturale della tolleranza verso l'uovo, ma l'evenienza appare improbabile dato che l'età del bambino superava di molto quella dell'acquisizione della tolleranza spontanea (*long-lasting* FPIES) e soprattutto per la comparsa di sintomi durante la DOPA (dolori addominali e diarrea) compatibili con una FPIES ancora attiva⁴⁵.

Nei casi di allergia IgE-mediata è stata valutata l'opportunità di associare alcuni probiotici come adiuvanti all'alimento durante la DOPA, in particolare nell'immunoterapia all'arachide^{46,47}. I probiotici potrebbero avere effetti immunomodulatori tra cui l'induzione delle cellule T regolatorie e della risposta citochinica di tipo Th1 e favorire un aumento dell'efficacia dell'immunoterapia e/o un incremento del suo profilo di sicurezza⁴⁸⁻⁵¹. Nel caso della APLV, uno studio italiano di una decina di anni fa ha mostrato che l'assunzione di una formula estensivamente idrolizzata o di una formula estensivamente idrolizzata con aggiunta di probiotici (in questo caso *L. rhamnosus*) garantirebbe un raggiungimento della tolleranza significativamente maggiore rispetto alla dieta di eliminazione delle proteine del latte vaccino (formula aminoacidica, formula di soia, idrolisato di riso)⁵².

Nell'ambito delle allergie IgE-mediate, alcuni studi clinici si stanno concentrando sull'impiego dell'anticorpo monoclonale dupilumab, sia in monoterapia che in associazione con la DOPA, nei pazienti affetti da allergia alle proteine del latte vaccino e allergia all'arachide. Dupilumab è un anticorpo monoclonale che antagonizza il *signaling* delle citochine IL-4 e IL-13 coinvolte nell'infiammazione di tipo 2⁵³. Già impiegato per la terapia della dermatite atopica, dell'asma, della rinosinusite cronica, dove ha mostrato efficacia anche nell'inibire l'infiammazione non-IgE-mediata, e recentemente approvato dall'FDA

per il trattamento dell'esofagite eosinofila, andrà chiarito il suo possibile impiego nel trattamento delle altre patologie eosinofile gastrointestinali, più o meno associato alla DOPA^{54,55}.

In futuro, saranno necessari altri studi per verificare la possibilità di eseguire la DOPA con successo nei vari fenotipi della FPIES e di altre allergie alimentari non-IgE-mediate e l'efficacia della co-somministrazione di probiotici o anticorpi monoclonali in corso di immunoterapia orale nelle allergie non-IgE-mediate.

LA DESENSIBILIZZAZIONE NELLA MALATTIA CELIACA

La malattia celiaca è definita come un'enteropatia cronica immuno-mediata del piccolo intestino causata dall'esposizione al glutine presente nella dieta in individui geneticamente predisposti. Essa rappresenta una delle più comuni malattie autoimmuni, interessando circa l'1% della popolazione mondiale⁵⁶.

Oggi sappiamo che i linfociti CD4 positivi antigene-specifici sono implicati in molte malattie autoimmuni che presentano stretta associazione con geni nella regione di classe II del complesso maggiore di istocompatibilità. La malattia celiaca rappresenta un candidato per lo sviluppo di un'immunoterapia peptide-basata, poiché il 90% dei pazienti sono portatori dei geni che codificano l'antigene umano leucocitario (HLA)-DQ2-5 (HLA-DQA1*05 e HLA-DQB1*02) e si conoscono in maniera chiara i peptidi antigenici (epitopi) riconosciuti dalle cellule T CD-4 positive associate alla malattia (glutine-specifiche).

Si è pensato, e poi verificato, che in seguito alla somministrazione sistemica di peptidi scelti in modo appropriato, le cellule CD4-positive esposte ripetutamente a queste molecole riconosciute dai loro recettori possano divenire non responsive a future stimolazioni antigeniche e possano essere delete, rese anergiche o assumere proprietà regolatorie⁵⁷. Pertanto, peptidi a breve catena solubili e contenenti epitopi per le cellule CD-4 positive, che causano le malattie autoimmuni, potrebbero avere il potenziale di controllare o fare abortire l'autoreattività distruttiva. Il Nexvax2, una miscela di 3 peptidi sintetici del glutine sciolti in soluzione salina somministrati per via intradermica, è stato utilizzato per l'immunoterapia peptide-basata epitopo-specifica, tuttora in fase di sviluppo. I peptidi presenti nel Nexvax2 (NPL001, NPL002 e NPL003) contengono tutti 15-16 aminoacidi e presentano almeno 5 epitopi HLA-DQ2.5-ristretti frequentemente riconosciuti dai linfociti CD-4 positivi reattivi al glutine⁵⁸.

Il primo studio in cui si sono utilizzati i principi dell'immunoterapia in una maniera simile alle strategie di desensibilizzazione usate per le malattie allergiche è quello di Goel et al⁵⁹. Questi autori effettuarono 2 trial di fase 1 in doppio cieco controllati contro placebo al fine di analizzare la sicurezza e la farmacodinamica di Nexvax2 somministrato per via intradermica. Pazienti celiaci a dieta senza glutine, HLA-DQ2-5-positivi, vennero sottoposti a un *challenge* con glutine di breve durata e poi a stimolazione con Nexvax2. Una coorte di questi venne sottoposta, durante il periodo di screening, a endoscopia digestiva e prelievo biotico con esame istologico della mucosa duodenale. In

un secondo momento, i pazienti con test di stimolazione con il Nexvax2 positivo (producenti cioè interferone gamma), furono assegnati in maniera randomica a due protocolli, il primo dei quali prevedeva la somministrazione settimanale di 3 dosi crescenti (60, 90 e 150 µg) di Nexvax2 o placebo nell'arco di 15 giorni e il secondo la somministrazione di 16 dosi di 150 µg o 300 µg di Nexvax2 o placebo per 2 volte la settimana nell'arco di 53 giorni. Alla fine dello studio venne ripetuto il *challenge* con glutine e la stimolazione con i peptidi del Nexvax2. La somministrazione del peptide per 8 settimane nello studio a 16 dosi, rese le cellule T CD-4 positive glutine-specifiche non responsive alla successiva stimolazione antigenica con il Nexvax2 con assenza di produzione di interferone gamma, e nel contempo non peggiorò l'istologia intestinale nei pazienti sottoposti a biopsia^{59,60}.

In questo studio, la comparsa, dopo 2-5 ore dalla dose iniziale del vaccino, di sintomi simili a quelli che si presentano in pazienti celiaci a dieta, dopo assunzione di glutine (nausea, vomito e cefalea i più frequenti) e di segni di immuno-attivazione, come dimostrato dall'aumento di diverse interleuchine nel plasma, limitava la dose massima tollerata a 150 µg.

In uno studio successivo, la somministrazione in dosi progressivamente crescenti del peptide per via intradermica anziché in dosi fisse (come nella DOPA per le allergie alimentari), permetteva di superare questi problemi e di raggiungere alte dosi di mantenimento⁵⁸.

Un altro approccio utilizzato per il raggiungimento della tolleranza prevede l'uso di nanoparticelle usate per incapsulare un estratto di proteine del glutine (TAK-101), che assicurano la presenza di un vasto spettro di epitopi del glutine. In un recente studio clinico randomizzato, i pazienti celiaci ricevevano un'infusione ev di tali nanoparticelle al giorno 1 e 8, seguita da un *challenge* con glutine di 14 giorni, che partiva a 7 giorni dall'infusione. Dopo 6 giorni dall'inizio del *challenge*, il gruppo placebo presentava segni immunologici di reazione al glutine (cellule T CD4 reattive al glutine, CD8 attivati e cellule γδ), mentre queste cellule erano ridotte nel gruppo che aveva ricevuto le nanoparticelle. Purtroppo, nonostante questa riduzione periferica di reattività nei confronti del glutine, a livello della mucosa duodenale si osservava solo un lieve miglioramento del danno istologico⁵⁷.

In definitiva, al momento sono molte le incertezze riguardanti l'immunoterapia tollerogena della malattia celiaca riguardanti il metodo di somministrazione nonché le dosi e la tempistica. Vi è incertezza anche circa la durata della risposta tollerogena e se essa possa essere mantenuta anche dopo l'intervento di segnali di infiammazione che alterano l'equilibrio, come episodi infettivi di gastroenterite.

CONCLUSIONI

In conclusione, a tutt'oggi non ci sono studi a sostegno della efficacia dell'immunoterapia orale per alimenti (DOPA) in nessuna delle allergie alimentari non-IgE-mediate, se non la segnalazione di due *case-reports* (incluso quello da noi riportato) in bambini affetti da FPIES indotta da allergia alle proteine del latte vaccino e all'uovo e alcuni lavori sperimentali nella malattia celiaca. Nei due *case-reports*, nei quali i TPO continuavano a indurre la comparsa di sintomi, l'introduzione

di piccole quantità di alimento con graduale incremento della dose, è invece riuscita a indurre la tolleranza. Un limite per entrambi i casi clinici riguarda la possibile acquisizione naturale della tolleranza dei pazienti nei confronti dell'alimento scatenante, evenienza che tuttavia appare improbabile. Quanto descritto, può essere considerato nei rari casi di FPIES in cui i TPO continuano a evocare il quadro clinico.

Bibliografia

- 1 Calvani M, Anania C, Cuomo B, et al. Non-IgE- or mixed IgE/non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in the first years of life: old and new tools for diagnosis. *Nutrients* 2021;13:226. <https://doi.org/10.3390/nu13010226>
- 2 Cianferoni A. Non-IgE-mediated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:1123-1131. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.02.012>
- 3 Caubet JC, Szajewska H, Shamir R, et al. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:6-17. <https://doi.org/10.1111/pai.12659>
- 4 Canani BR, Caffarelli C, Calvani M, et al. Diagnostic therapeutic care pathway for pediatric food allergies and intolerances in Italy: a joint position paper by the Italian Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (SIGENP) and the Italian Society for Pediatric Allergy and Immunology (SIAIP). *Ital J Pediatr* 2022;48:87. <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01277-8>
- 5 Barni S, Vazquez-Ortiz M, Giovannini M, et al. Diagnosing food protein-induced enterocolitis syndrome. *Clin Exp Allergy* 2021;51:14-28. <https://doi.org/10.1111/cea.13767>
- 6 Miceli Sopo S, Dello Iacono I, Greco M, et al. Clinical management of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:240-245. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000058>
- 7 Miceli Sopo S, Bersani G, Monaco S, et al. Ondansetron in acute food protein-induced enterocolitis syndrome, a retrospective case-control study. *Allergy* 2017;72:545-551. <https://doi.org/10.1111/all.13033>
- 8 Miceli Sopo S, Greco M, Monaco S, et al. Matrix effect on baked milk tolerance in children with IgE cow milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2016;44:517-523. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2016.03.005>
- 9 Miceli Sopo S, Romano A, Bersani G, et al. Cooking influence in tolerance acquisition in egg-induced acute food protein enterocolitis syndrome. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2019;47:221-226. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2018.07.006>
- 10 Hussey Freeland DM, Fan-Minogue H, Spergel JM, et al. Advances in food allergy oral immunotherapy: toward tolerance. *Curr Opin Immunol* 2016;42:119-123. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2016.08.002>
- 11 Pouessel G, Lezmi G. Oral immunotherapy for food allergy: translation from studies to clinical practice? *World Allergy Organ J* 2023;16:100747. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2023.100747>
- 12 Begin P, Chinthrajah RS, Nadeau KC. Oral immunotherapy for the treatment of food allergy. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10:2295-302. <https://doi.org/10.4161/hv.29233>
- 13 Arasi S, Castagnoli R, Pajno GB. Oral immunotherapy in pediatrics. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;31(Suppl 24):51-53. <https://doi.org/10.1111/pai.13159>
- 14 Mori F, Giovannini M, Barni S, et al. Oral immunotherapy for food-allergic children: a pro-con debate. *Front Immunol* 2021;12:636612. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.636612>
- 15 Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy* 2018;73:799-815. <https://doi.org/10.1111/all.13319>
- 16 Sabouraud M, Bierné P, Andre-Gomez SA, et al. Oral immunotherapy in food allergies: a practical update for pediatricians. *Arch Pediatr* 2021;28:319-324. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2021.03.006>
- 17 Burbank AJ, Sood P, Vickery BP, et al. Oral immunotherapy for food allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016;36:55-69. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2015.08.007>
- 18 Akarsu A, Brindisi G, Fiocchi A, et al. Oral immunotherapy in food allergy: a critical pediatric perspective. *Front Pediatr* 2022;10:842196. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.842196>
- 19 Wood RA. Oral immunotherapy for food allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017;27:151-159. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0143>
- 20 Freeland DMH, Manohar M, Andorf S, et al. Oral immunotherapy for food allergy. *Semin Immunol* 2017;30:36-44. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2017.08.008>
- 21 Muir A, Falk GW. Eosinophilic esophagitis: a review. *JAMA* 2021;326:1310-1318. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.14920>
- 22 Blanchard C, Wang N, Stringer KF, et al. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest* 2006;116:536-47. <https://doi.org/10.1172/JCI26679>
- 23 Capucilli P, Hill DA. Allergic comorbidity in eosinophilic esophagitis: mechanistic relevance and clinical implications. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019;57:111-127. <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08733-0>
- 24 Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, et al. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:461-467.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.05.021>
- 25 Hill DA, Grundmeier RW, Ramos M, et al. Eosinophilic esophagitis is a late manifestation of the allergic March. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1528-1533. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.05.010>
- 26 Lucendo AJ, Arias A, Tenias JM. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:624-629. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2014.08.004>
- 27 Petroni D, Spergel JM. Eosinophilic esophagitis and symptoms possibly related to eosinophilic esophagitis in oral immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120:237-240.e4. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.11.016>
- 28 García Vega M, Fernández-Fernández S, Echeverría Zudaire L, et al. Long-term medical treatment efficacy in patients with eosinophilic oesophagitis and oral food immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2022;52:1440-1443. <https://doi.org/10.1111/cea.14219>
- 29 Burk CM, Dellon ES, Steele PH, et al. Eosinophilic esophagitis during peanut oral immunotherapy with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:498-501. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.11.010>
- 30 Mori F, Cianferoni A, Brambilla A, et al. Side effects and their impact on the success of milk oral immunotherapy (OIT) in children. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2017;30:182-187. <https://doi.org/10.1177/0394632017697986>
- 31 Bianchi A, Cuomo B, Verduci E, et al. L'esofagite eosinofila: una possibile complicanza dell'immunoterapia orale per alimenti. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2019;1:20-29.

- 32 Konikoff MR, Blanchard C, Kirby C, et al. Potential of blood eosinophils, eosinophil-derived neurotoxin, and eotaxin-3 as biomarkers of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1328-1336. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.08.013>
- 33 Chu DK, Spergel JM, Vickery BP. Management of eosinophilic esophagitis during oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:3282-3287. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.07.017>
- 34 Bégin P, Chan ES, Kim H, et al. CSACI guidelines for the ethical, evidence-based and patient-oriented clinical practice of oral immunotherapy in IgE-mediated food allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2020;16:20. <https://doi.org/10.1186/s13223-020-0413-7>
- 35 Leung J, Hundal NV, Katz AJ, et al. Tolerance of baked milk in patients with cow's milk-mediated eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1215-1216.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.08.017>
- 36 Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:342-7, 347.e1-2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.05.043>
- 37 Teoh T, Mill C, Chan E, et al. Liberalized versus strict cow's milk elimination for the treatment of children with eosinophilic esophagitis. *J Can Assoc Gastroenterol* 2019;2:81-85. <https://doi.org/10.1093/jcag/gwy030>
- 38 Bianchi A, Calvani M, Leonardi L, et al. Is a strict cow's milk-free diet necessary to treat milk oral immunotherapy-related eosinophilic esophagitis? *Acta Biomed* 2021;92:e2021033. <https://doi.org/10.23750/abm.v92i3.10050>
- 39 Leung J, Hundal NV, Katz AJ, et al. Tolerance of baked milk in patients with cow's milk-mediated eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1215-1216. 17. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.08.017>
- 40 Teoh T, Mill C, Chan E, et al. Liberalized versus strict cow's milk elimination for the treatment of children with eosinophilic esophagitis. *J Can Assoc Gastroenterol* 2019;2:81-85. <https://doi.org/10.1093/jcag/gwy030>
- 41 Mari A, Tsoukali E, Yaccob A. Eosinophilic esophagitis in adults: a concise overview of an evolving disease. *Korean J Fam Med* 2020;41:75-83. <https://doi.org/10.4082/kjfm.18.0162>
- 42 Henderson A, Magier A, Schwartz JT, et al. Monitoring eosinophilic esophagitis disease activity with blood eosinophil progenitor levels. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;70:482-488. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002583>
- 43 Echeverría-Zudaire LÁ, Fernández-Fernández S, Rayo-Fernández A, et al. Primary eosinophilic gastrointestinal disorders in children who have received food oral immunotherapy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2016;44:531-536. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2016.05.002>
- 44 Mehr M, Leeds S, Nowak-Węgrzyn A. Recent update in food protein induced enterocolitis syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. *Allergy Asthma Immunol Res* 2022;14:587-603. <https://doi.org/10.4168/aaair.2022.14.6.587>
- 45 Miceli Sopo S, Sinatti D, Gelsomino M. Oral desensitization in egg acute food protein-induced enterocolitis syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021;25:5766-5768. https://doi.org/10.26355/eurrev_202109_26794
- 46 Tang ML, Ponsonby AL, Orsini F, et al. Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:737-744.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.11.034>
- 47 Loke P, Orsini F, Lozinsky AC, et al. Probiotic peanut oral immunotherapy versus oral immunotherapy and placebo in children with peanut allergy in Australia (PPOIT-003): a multicentre, randomised, phase 2b trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2022;6:171-184. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(22\)00006-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00006-2)
- 48 Miettinen M, Matikainen S, Vuopio-Varkila J, et al. Lactobacilli and streptococci induce interleukin-12 (IL-12), IL-18, and gamma interferon production in human peripheral blood mononuclear cells. *Infect Immun* 1998;66:6058-62. <https://doi.org/10.1128/IAI.66.12.6058-6062.1998>
- 49 Vazquez-Ortiz M, Turner PJ. Improving the safety of oral immunotherapy for food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:117-125. <https://doi.org/10.1111/pai.12510>
- 50 Loh W, Tang M. Adjuvant therapies in food immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2018;38:89-101. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2017.09.008>
- 51 Virkud YV, Wang J, Shreffler WG. Enhancing the safety and efficacy of food allergy immunotherapy: a review of adjunctive therapies. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018;55:172-189. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8694-z>
- 52 Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, et al. Formula selection for management of children with cow's milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: a prospective multicenter study. *J Pediatr* 2013;163:771-777.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.03.008>
- 53 Sastre J, Davila I. Dupilumab: a new paradigm for the treatment of allergic diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2018;28:139-150. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0254>
- 54 Corren J, Castro M, O'Riordan T, et al. Dupilumab efficacy in patients with uncontrolled, moderate-to-severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:516-526. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.08.050>
- 55 Gelato F, Mastorino L, Stepkina E, et al. Is dupilumab as effective in intrinsic atopic dermatitis as it is in extrinsic atopic dermatitis? *J Clin Med* 2023;12:2189. <https://doi.org/10.3390/jcm12062189>
- 56 Alhassan E, Yadav A, Kelly CP, et al. Novel nondietary therapies for celiac disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2019;8:335-345. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2019.04.017>
- 57 Dieckman T, Koning F and Bouma G. Celiac disease: new therapies on the horizon. *Curr Opin Pharmacol* 2022;66:102268. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2022.102268>
- 58 Daveson AJM, Hooi CEE, Andrews JM, et al. Epitope-specific immunotherapy targeting CD4-positive T Cells In Celiac Disease: Safety, Pharmacokinetics, And Effects On Intestinal Histology And Plasma Cytokines With Escalating Dose Regimens of Nexvax2 in a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 1 study. *EBioMedicine* 2017;26:78-90. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.11.018>
- 59 Goel G, King T, Daveson AJ, et al. Epitope-specific immunotherapy targeting CD4-positive T cells in coeliac disease: two randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:479-493. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30110-3](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30110-3)
- 60 Di Sabatino A, Corazza GR. Epitope-specific immunotherapy: a vaccine for coeliac disease? *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:464-465. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30141-3](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30141-3)