

asmatici possa favorire una risoluzione dei sintomi senza impiego di adrenalina.

I dati ottenuti evidenziano infine che alcuni TPO hanno causato reazioni severe anche dopo un'ora dall'ultima somministrazione dell'alimento in causa, ma che nessun TPO ha causato reazioni severe più di tre ore dopo l'ultima dose, ricordandoci che, quando viene eseguito un TPO, il bambino deve essere mantenuto in osservazione per almeno 2 ore.

Lo studio ha inoltre confermato quello che l'esperienza clinica ci suggerisce e cioè che le reazioni più severe al TPO si verificano in quei pazienti in cui il test viene svolto nell'ambito di una OIT o per determinare la dose minima tollerata. Gli autori suggeriscono che la gravità delle reazioni nel gruppo dei pazienti che eseguono il TPO nell'ambito di un percorso di desensibilizzazione possa essere spiegato da due fattori. Da una parte, in questa sottopopolazione sono compresi bambini con allergie persistenti e quindi più prone a reazioni severe, dall'altra i protocolli della OIT proprio per la tipologia di pazienti a cui sono dedicati quasi necessariamente esitano in sintomi "oggettivi", spesso anche severi, tali da considerare il test positivo.

Tra i limiti dello studio gli autori riconoscono l'assenza di un protocollo unificato per l'esecuzione del test e soprattutto, problematica non certo circoscritta al solo studio in oggetto, per l'interpretazione dei sintomi durante test di provocazione (e di conseguenza anche quando interrompere il test) che resta ancora uno dei problemi principali relativo al test di provocazione. Questo lavoro sottolinea ancora una volta l'importanza di effettuare il test di provocazione nella pratica clinica al fine di porre una diagnosi certa di allergia alimentare, dal momento che allo stato attuale non esistono ancora test diagnostici in grado di predire con certezza l'outcome del TPO. Tuttavia, i dati dello studio ci ricordano che durante il TPO si può assistere a reazioni avverse anche severe, che richiedono l'impiego di adrenalina. Seppur non si siano registrati casi di anafilassi fatale in questa popolazione di oltre 5000 soggetti, due casi sono stati purtroppo di recente descritti in letteratura, nel 2017¹ e nel 2019². E il secondo, in particolare si è verificato proprio in un Ospedale a seguito di un TPO effettuato per determinare la dose soglia prima di iniziare la OIT, a ulteriore conferma che questi TPO sono a maggior rischio di reazioni gravi. Poiché, come gli stessi autori sottolineano, è verosimile attendersi che il numero di test eseguiti nell'ambito dei percorsi di desensibilizzazione sia destinato ad aumentare, data anche dalla recente disponibilità delle Linee Guida Europee sull'OIT per alimenti che identificano con chiarezza i soggetti potenzialmente candidati, è necessario implementare quanto più possibile le misure di sicurezza durante tutti i TPO, ma soprattutto in questi ultimi.

Bibliografia

- 1 Cox AL, Nowak-Wegrzyn A. Innovation in food challenge tests for food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2018;18:74. <https://doi.org/10.1007/s11882-018-0825-3>
- 2 Pouessel G, Beaudouin E, Tanno LK, et al. Food-related anaphylaxis fatalities: analysis of the Allergy Vigilance Network® database. *Allergy* 2019;74:1193-1196. <https://doi.org/10.1111/all.13717>

A cura della Commissione Dermatite Atopica della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP): commento redatto da Elena Carboni

MECHANICAL SKIN INJURY PROMOTES FOOD ANAPHYLAXIS BY DRIVING INTESTINAL MAST CELL EXPANSION

J.-M. Leyva-Castillo, C. Galand, C. Kam, et al.

Immunity 2019;50:1262-75.e4.

<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.023>

SCRATCHING BENEATH THE SURFACE: LINKING SKIN PATHOLOGY WITH FOOD ALLERGY

M. Cherrier, N. Cerf-Bensussan

Immunity 2019;50:1124-6.

<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.04.013>

Introduzione

Il legame tra dermatite atopica (DA) e allergia alimentare (AA) è ancora oggi argomento di discussione. È ormai noto che la DA sia un fattore predisponente per l'AA, patologia che interessa circa il 6% dei bambini e il 3% degli adulti negli Stati Uniti, numeri probabilmente destinati ad aumentare nel tempo.

Nell'AA il ruolo della pelle è ambivalente, da una parte il contatto cutaneo con gli allergeni può portare a una sensibilizzazione di tipo IgE-mediata, dall'altra parte la pelle può essere un mezzo attraverso il quale si può indurre la tolleranza.

Il sintomo più grave dell'AA, potenzialmente rischioso per la vita stessa del paziente, è l'anafilassi. La fisiopatologia dell'anafilassi coinvolge la degranolazione dei mastociti e il rilascio di mediatori e citochine dopo il riconoscimento dell'antigene da parte delle IgE legate al FcεRI sulla superficie del mastocita. Sappiamo che la presenza di IgE specifiche contro antigeni alimentari e il loro tasso sierico non correlano necessariamente con la positività del test di provocazione orale né con la gravità della reazione nel caso di test di provocazione orale positivo. Altri fattori, diversi dalle IgE, sono infatti richiesti per scatenare un'anafilassi. Un fattore importante è il numero di mastociti presenti a livello intestinale, in grado di controllare sia la permeabilità intestinale sia, di conseguenza, l'assorbimento dell'antigene, che è fondamentale nell'anafilassi cibo correlata. L'espansione del pool di mastociti a livello intestinale è, infatti, associata ad un aumento della suscettibilità all'anafilassi.

L'esposizione cutanea ad allergeni alimentari nei bambini e nei modelli murini predispone all'AA IgE mediata e sottolinea il ruolo della

pelle. Nei pazienti affetti da DA, le IgE contro antigeni alimentari possono essere elevate e l'associazione tra sensibilizzazione IgE mediata e anafilassi è più stretta in questi soggetti rispetto al resto della popolazione. Inoltre, nei pazienti affetti da DA il numero di cellule IgE⁺ presenti a livello intestinale è maggiore e la permeabilità intestinale aumentata.

Gli Autori dello studio hanno messo in luce i meccanismi di comunicazione che avvengono tra cute e intestino che sono in grado di portare all'espansione del pool intestinale di mastociti e promuovere, in questo modo, l'anafilassi.

Il danno meccanico cutaneo stimola l'espansione dei mastociti a livello intestinale

Per riprodurre il danno cutaneo causato dal grattamento che si verifica nella DA, gli Autori hanno utilizzato il danno indotto dallo scollamento del nastro adesivo sulla pelle di un modello murino.

Il danno meccanico a livello cutaneo causa un'espansione selettiva dei mastociti a livello della mucosa e della sottomucosa del digiuno e del duodeno, indipendentemente dal microbiota intestinale. Questo suggerisce che il segnale di pericolo, rilasciato in risposta al danno cutaneo, attiva la comunicazione cute-intestino che culmina nell'espansione del pool di mastociti e nella loro maturazione e attivazione.

Il danno cutaneo aumenta la permeabilità intestinale e promuove l'anafilassi

Gli Autori hanno dimostrato il ruolo cruciale dei mastociti intestinali sia nell'aumentare la permeabilità intestinale che nel scatenare un'anafilassi. È stato osservato che, dopo la somministrazione orale di una perossidasi, la sua concentrazione aumenta nel siero in modelli murini *wild-type*, mentre in modelli murini privi di mastociti e privi di mastociti a livello intestinale non si riscontra tale aumento.

Inoltre, è stato notato che l'anafilassi dopo un challenge con ovalbumina in un topo sensibilizzato era scatenata dal danno cutaneo nel topo *wild-type* ma non nel modello murino privo di mastociti a livello intestinale. Si sono avuti risultati simili in topi che erano stati attivamente o passivamente sensibilizzati con IgE specifiche e ciò prova che l'effetto del danno cutaneo non è dovuto all'aumento della produzione di IgE.

L'IL-33 originata dai cheratinociti e l'IL-25 originata dalle cellule intestinali, sono essenziali per l'espansione del pool mastocitario indotta dal danno cutaneo

Nella seconda parte dell'articolo gli Autori hanno delucidato il meccanismo che connette il danno meccanico cutaneo all'accumulo e all'attivazione dei mastociti a livello intestinale.

Nello specifico, tre allarmine l'IL-33, l'IL-25 e il TSLP sono indotte dai segnali di pericolo a livello tissutale e giocano un ruolo chiave nel reclutare una risposta di tipo Th2 associata alla produzione di IgE e all'attivazione mastocitaria.

Gli Autori hanno mostrato che il danno cutaneo causa un aumento dell'espressione locale e del rilascio delle citochine epiteliali, quali l'IL-33 e il TSLP, ma non dell'IL-25, anche se solo l'IL-33 è stata ritrovata a livello sistemico. Esperimenti sui topi deficiari dei recettori di entrambe le interleuchine, hanno mostrato che sia l'IL-25 sia l'IL-33 sono fondamentali per l'espansione mastocitaria intestinale successiva al danno cutaneo. Studi eseguiti su topi deficiari selettivamente di una o dell'altra interleuchina hanno dimostrato che l'IL-33, originata dai cheratinociti, è importante per l'espansione mastocitaria intestinale indotta dal danno cutaneo. Al contrario, l'IL-25 non gioca un ruolo importante a questo livello e questo correla con la sua assenza a livello sistemico. L'espansione mastocitaria intestinale è però inibita nei topi privi di IL-25 a livello delle *tuft cells* intestinali e questo dimostra che queste cellule sono un importante fonte di IL-25. Il danno cutaneo quindi provoca un aumento delle *tuft cells* con conseguente aumento dell'espressione dell'mRNA dell'IL-25.

ILC2 sono essenziali per l'espansione intestinale delle cellule mastocitarie indotta dal danno meccanico cutaneo

Le cellule linfoidi innate di gruppo 2 (ILC2) sono mediatori fondamentali nella comunicazione cute-intestino. Questo è stato evidenziato dall'osservazione che l'assenza di ILC2 in un modello murino inibisce la capacità del danno meccanico di provocare l'espansione del pool mastocitario intestinale. Il danno cutaneo causa l'espansione e l'attivazione delle ILC2 intestinali, fenomeno evidente dall'aumento dell'espressione delle citochine di tipo 2 come l'IL-4, l'IL-5 e l'IL-13.

L'IL-33 originata dai cheratinociti e l'IL-25 originata dalle cellule intestinali guidano l'espansione e l'attivazione delle cellule intestinali ILC2 successiva al danno meccanico cutaneo

I recettori dell'IL-33 e dell'IL-25 causano l'espansione delle ILC2 in vivo e la proliferazione e la secrezione di citochine in vitro. L'espansione e l'attivazione delle ILC2 intestinali è inibita in modelli murini privi dei due recettori. Questo dimostra che le due interleuchine giocano un ruolo non ridondante, suggerendo che probabilmente in vivo è necessaria una loro sinergia per arrivare all'espansione e attivazione delle ILC2 intestinale.

Un circuito a catena porta all'espansione e all'attivazione delle cellule intestinali ILC2s e delle tuft cells dopo il danno meccanico cutaneo

Gli Autori dimostrano che dopo un danno meccanico cutaneo le ILC2s e le *tuft cells* partecipano a un circuito a catena che amplifica la loro espansione e attivazione. Dopo il danno cutaneo, i livelli aumentati di IL-22 attivano le ILC2s intestinali a produrre IL-13 e IL-4 che portano all'espansione delle *tuft cells* e up-regolano la loro produzione

di IL-25 che amplifica la produzione di IL-13 e IL-4 da parte delle ILC2. L'IL-4 conduce all'espansione e all'attivazione dei mastociti intestinali. Successivamente i mastociti portano all'aumentano della permeabilità intestinale agli antigeni alimentari e promuovono l'anafilassi.

I mastociti duodenali sono aumentati nei pazienti con DA

Per supportare questa ipotesi gli Autori hanno comparato il numero di mastociti nelle biopsie intestinali di 8 bambini appaiati per età affetti o meno da DA e/o con allergia alimentare o esofagite eosinofila. Hanno osservato che il numero di mastociti duodenali erano significativamente aumentati nei 4 pazienti con DA in fase attiva e con lesioni da grattamento rispetto ai bambini senza DA, anche in assenza di alte concentrazioni di IgE.

Commento

La stretta connessione tra cute e intestino dimostrata in questo studio, pur su modello murino e non umano, supporta le osservazio-

ni cliniche che suggeriscono come il rischio di anafilassi alimentare sia minore dopo un efficace trattamento topico della DA. Lo studio ci permette quindi di sottolineare ulteriormente quanto l'attenta e quotidiana attenzione al ripristino e al mantenimento della barriera cutanea alterata, attraverso l'utilizzo di specifici emollienti e detergenti, sia di particolare importanza nei bambini che presentano DA in concomitanza di allergia alimentare.

Inoltre, è da sottolineare che l'idratazione migliora il circolo vizioso prurito grattamento e contribuisce al ripristino di un microbioma sano, anche questo di particolare importanza in considerazione che la tossina B dello *Stafilococco aureo* è un altro fattore coinvolto nella sensibilizzazione transcutanea.

Lo studio spiega quindi come i bambini affetti da DA ed allergia alimentare possono andare incontro a reazioni più severe quando sono in fase acuta della malattia con lesioni da grattamento evidenti. Interventi volti a inibire e /o a ridurre il grattamento e di conseguenza le lesioni cutanee, potrebbero essere molto utili in questi pazienti al fine di diminuire i rischi attraverso la riduzione del pool intestinale dei mastociti.