



opinioni/ipotesi

Evidenze sulla trasmissibilità dell'atopia*

Ipotesi

Iftikhar Hussain, MD; Jeanne Smith, MD

L'eziologia dell'atopia è sconosciuta. La sua distribuzione familiare suggerisce che sia una condizione trasmissibile. Nelle popolazioni che si spostano da aree geografiche a bassa incidenza verso aree ad alta incidenza, l'incidenza di atopia aumenta. L'asma si è diffusa per la prima volta tra le popolazioni che vivono nei villaggi Africani e nella Nuova Guinea dopo il ritorno di individui dalle città nelle quali avevano acquisito l'atopia. Una protezione (e possibilmente un'immunità) contro questa condizione si sviluppa nei bambini che frequentano gli asili o stanno a contatto con fratelli più grandi atopici. I cloni di linfociti T helper (Th) di tipo 2, che determinano i processi allergici specifici, rimangono attivi anche senza ulteriori esposizioni all'allergene. Altre risposte IgE-mediate rimangono normali. Una volta completo, il pattern di allergizzazione rimane stabile nel tempo, possibilmente attraverso la localizzazione dell'anormalità mantenuta dall'immunità. Un esempio di virus che causa immortalità delle cellule Th2 è l'herpes simplex di tipo 1. Questo virus infetta le cellule Th2 del topo o dell'uomo e, sebbene non si moltiplichi, causa immortalità aumentando l'apoptosi FAS-mediata delle cellule T. A questo proposito, rivestono interesse i livelli anormali di recettori FAS e la resistenza all'apoptosi FAS-mediata nei linfociti dei polipi nasali, così come i cloni anomali di Th2 associati alla condizione atopica. Il ruolo localizzante del superantigene stafilococcico nella dermatite atopica e possibilmente nell'autoimmunità nell'eczema non atopico e nell'asma intrinseco, indica che i microrganismi potrebbero essere coinvolti nella localizzazione e nell'eziologia delle patologie atopiche. L'epidemiologia e alcune delle caratteristiche delle malattie atopiche rendono plausibile l'ipotesi virale.

(CHEST Edizione Italiana 2004; 1:91-97)

Parole chiave: asma; atopia; epidemiologia; eziologia; infezioni virali

Abbreviazioni: HSV = infezione da herpes simplex; Th = T helper

Per prevenire lo stato atopico sono stati effettuati numerosi sforzi, ma tutti con scarso successo. Per prevenire l'atopia è indispensabile conoscerne le cause. I fattori genetici infatti non spiegano l'aumentata prevalenza di atopia nei paesi occidentali o la sua insorgenza nei paesi sottosviluppati.^{2,3}

L'atopia rappresenta qualcosa di più della semplice tendenza, geneticamente determinata, ad un'eccessiva

produzione di IgE. Questa condizione è infatti caratterizzata da una produzione attiva, che si auto-perpetua, di IgE specifiche, senza che ci sia esposizione continua all'allergene. I cloni di linfociti T helper (Th) di tipo 2 che determinano i processi allergici, sono resistenti all'apoptosi, si mantengono in vita e rimangono attivi per anni, mentre la maggior parte delle altre risposte IgE-mediate sono normali.⁴ Il termine *atopia* è stato coniato da Cook e Vander Veer nel 1916. Questi studiosi hanno riconosciuto che la produzione "spontanea" e continua di anticorpi sensibilizzanti la cute era un fenomeno diverso dalla produzione temporanea di anticorpi sensibilizzanti che si otteneva dopo la somministrazione di un antisiero. Le moderne conoscenze sui meccanismi attraverso i quali i virus rendono immortali le cellule dell'ospite permettono di ipotizzare che un agente virale può rendere immortali i cloni Th2 che determinano atopia specifica.

*Dalla Division of Allergy and Immunology, Department of Internal Medicine, University of Iowa, Iowa City, IA.

Manoscritto ricevuto il 26 novembre 2002; revisione accettata il 26 marzo 2003.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza: *Iftikhar Hussain, MD, 200 Hawkins Dr, C42-E10 GH, Iowa City, IA 52246; e-mail: iftikhar-hussain@uiowa.edu*

(CHEST 2003; 124:1968-1974)

Come l'atopia, l'infezione da herpes simplex (HSV) di tipo 1 è un buon esempio di malattia trasmessa principalmente durante l'infanzia dal genitore malato, che si perpetra per anni con periodiche recrudescenze, mentre la maggior parte degli adulti ha acquisito resistenza o è comunque immune senza aver mai contratto l'infezione, almeno apparentemente. È interessante notare che le cellule Th2 possono essere infettate dall'HSV1. Il virus non si moltiplica nelle cellule Th2, ma le cellule infette diventano FAS-resistenti causando un "fratricidio" FAS-mediato delle cellule T dirette contro di loro. Le cellule Th2 infette, invece di andare incontro ai processi di apoptosi, diventano immortali. Anomalie nell'apoptosi sono state dimostrate sia nei cloni di Th2 che determinano la flogosi atopica nell'asma sia nella maggior parte dei linfociti trovati nei polipi nasali.⁶⁻⁸ Cloni di Th2 che determinano atopia specifica sono stati studiati per almeno 6 anni ed è stato visto che mantengono immutate le loro caratteristiche.

Qualsiasi correlazione tra l'atopia e l'infezione da HSV1 sarebbe stata notata e, poiché i bambini con eczema sono suscettibili a sviluppare infezione secondaria da HSV1, essi non sono immuni. Un altro virus che protegge le cellule T dal "fratricidio" è il virus umano di tipo 1⁹ della leucemia a cellule T. Anche questo dipende da geni localizzati sul braccio lungo del cromosoma 5, che ricordano i geni coinvolti nel processo atopico.¹⁰ Anche il virus di tipo 1 della leucemia a cellule T sarebbe stato riconosciuto se avesse avuto un legame con l'atopia, ma questi non sono probabilmente i soli virus che utilizzano strategie simili, e questi non sono i soli strategie che i virus utilizzano per evitare l'immunità dell'ospite.

EVIDENZE EPIDEMIOLOGICHE CHE SUGGERISCONO LA TRASMISSIBILITÀ

Il pattern familiare dell'atopia ha portato ad ipotizzare che l'atopia dipenda principalmente da una predisposizione genetica. Anche le malattie infettive alle quali i bambini sono esposti hanno un pattern familiare. Come con l'atopia, alcuni casi sporadici si possono verificare anche in assenza di familiarità. L'osservazione che i geni rivestono un ruolo nella suscettibilità all'atopia non è incompatibile con i tipi di virus che potrebbero determinare atopia. L'elevata prevalenza di atopia, pari al 40%, tra individui di razza diversa in paesi quali l'Australia suggerisce che, se è coinvolto un virus, la predisposizione genetica deve essere elevata.

Il rischio più elevato di atopia nell'infanzia si ha nei bambini che hanno genitori asmatici o affetti da altre malattie atopiche, in particolar modo la madre asmatica. Almeno l'80% dei casi di asma infantile e tutte le riniti allergiche sono di natura atopica, pertanto si può assumere che l'atopia è presente nella

maggior parte dei casi di asma nel "Tucson Children's Respiratory Study". In questo studio, il rischio legato all'asma materno era del 44,2% paragonato al rischio derivante dall'asma paterno (31,4%; $p > 0,05$). La presenza di rinite allergica in entrambi i genitori rappresentava un fattore di rischio per asma nel bambino, ma quando l'analisi era limitata ai bambini i cui genitori non erano asmatici, solo la rinite allergica nella madre rappresentava un fattore di rischio per asma significativo. Se la patologia è trasmissibile, il ruolo più importante attribuito alla madre potrebbe essere legato al numero relativamente basso di casi che si sviluppano in utero e al ruolo nella cura del bambino. Questi autori hanno evidenziato che il rischio cresce con il prolungarsi del periodo di allattamento al seno. A causa di fattori ancora sconosciuti, c'è una tendenza delle malattie atopiche quali l'eczema atopico, la rinite allergica, l'asma e la poliposi nasale, a svilupparsi più comunemente in alcune famiglie piuttosto che in altre.^{12,13} Il rischio familiare continua a persistere fino all'età adulta, ma per i nuovi casi che si verificano dopo i 25 anni la presenza di genitori atopici, sembra un fattore di scarsa rilevanza.¹⁴ Ciò suggerisce che, entro questa età, la maggior parte degli individui con genitori atopici, avrà sviluppato i sintomi, sarà diventata immune oppure manca di suscettibilità genetica.

Nella maggior parte dei casi l'atopia grave si manifesta durante la prima infanzia e solo in pochi casi si sviluppa più tardivamente. Gli studi scandinavi sulla sensibilità al polline di betulla suggeriscono che la sesta settimana di vita rappresenta un periodo di elevata suscettibilità.¹⁵ Solo in un quarto dei casi l'atopia si manifesta in età adulta e in molti di questi casi la storia familiare è negativa.¹⁴ Nei pazienti che sviluppano atopia in età adulta il numero di allergeni ai quali sono sensibilizzati è limitato a uno o due. Generalmente si tratta di militari che sviluppano allergia al cedro di montagna durante il periodo di training nel sud-ovest degli Stati Uniti.¹⁶ Questa osservazione, insieme alla sensibilizzazione multipla che si osserva durante la prima infanzia, suggerisce che, perché ci sia suscettibilità alle allergie specifiche è necessaria la risposta attiva di uno o più cloni. Ciò è richiesto per alcuni virus. Non si conoscono dati scientifici che riguardano l'età avanzata ma agli allergologi capita di vedere occasionalmente rinite allergica con prick test positivo in pazienti di età superiore ai 70 anni. La spiegazione più comune è che questi pazienti sono stati esposti a nuovi allergeni o hanno raggiunto la soglia individuale richiesta. Comunque nella parte orientale degli Stati Uniti si tratta spesso di allergia alla parietaria in pazienti che hanno vissuto tutta la loro vita in aree con elevata presenza di parietaria. È anche possibile che sia l'allergene a entrare nell'ambiente.

Un altro dato è che nelle famiglie numerose i figli più grandi sono quelli più a rischio.^{17,18} Inoltre il

rischio è più basso nei bambini che frequentano l'asilo nido.¹⁹ I bambini che vivono in ambienti meno affollati hanno un rischio maggiore di atopìa.²⁰ Un'epidemiologia simile negli individui con paralisi poliomielitica è attribuibile a un'immunizzazione precoce dovuta a piccole dosi di virus che immunizzano i bambini che frequentano gli asili. Nei bambini con diabete di tipo 1 e leucemia infantile, queste osservazioni supportano la teoria dell'infezione. È molto diffusa l'idea che in età moderna i bambini sviluppino meno infezioni che nel passato e per questo il loro sistema immunitario non si è completamente sviluppato. In molti studi è stata dimostrata una più bassa incidenza di atopìa nelle zone rurali rispetto a quelle urbane. Le endotossine o i batteri dei cuccioli, gli animali da fattoria, il latte crudo o il lattobacillo sono stati indicati come possibili cause di "maturazione del sistema immunitario", ma i dati a riguardo sono controversi.²¹ Sebbene la flora batterica sia diversa, l'esistenza di più bambini in età prescolare e il numero maggiore di vaccinazioni rende dubbia l'osservazione che il sistema immunitario dei bambini di oggi sia molto meno esposto rispetto ai bambini delle generazioni precedenti. Fattori sociali quali l'isolamento rurale potrebbero ridurre la trasmissione di agenti che, come alcuni herpes virus, per produrre malattia, anziché immunità, richiedono un contatto stretto, per esempio tramite saliva o sperma.

Una situazione nella quale il numero di casi di atopìa aumenta, in bambini ed adulti, è quando gli individui si spostano da zone a bassa incidenza a zone ad alta incidenza di atopìa. Nell'ambito di una generazione, la più alta incidenza di malattia nel paese ospite si osserva proprio nei nuovi arrivati. Ciò è stato visto in Inghilterra dopo la seconda guerra mondiale, quando i lavoratori delle colonie britanniche si spostavano a lavorare nelle industrie di Birmingham,²² negli studenti stranieri dell'Università del Michigan²³ e, più recentemente, negli immigranti cinesi in Australia²⁴ e negli Ebrei etiopi che si spostano in Israele. Nell'80% dei casi si trattava di individui con familiarità negativa per atopìa. Questo fenomeno è solitamente attribuito al contatto con nuovi allergeni o al raggiungimento della soglia individuale di esposizione ad allergeni comuni come i pollini. Tuttavia, almeno durante l'infanzia, esiste evidenza che la suscettibilità è legata al meccanismo che causa l'anomalia dei Th2, piuttosto che all'esposizione a particolari allergeni.²⁵ Un'altra possibile spiegazione è che gli individui che si spostano in nuove aree geografiche si lasciano alle spalle parassiti protettivi e si spostano in zone in cui le condizioni igieniche sono migliori. Tuttavia l'effetto protettivo dei parassiti è dubbio perché in alcune popolazioni, come per esempio i bambini delle isole Maldive, dove esistono parassiti protettivi, l'asma atopico è in aumento.²⁶ È interessante notare che in queste isole l'incidenza

dell'asma è aumentata dopo l'insediamento di basi aeree britanniche. Il miglioramento delle condizioni igieniche è un'altra possibile causa dell'aumentata incidenza di atopìa, ma la suscettibilità all'atopìa documentata nelle popolazioni di adulti che si spostano non avvalorava questa tesi.

Un'eccezione all'alta incidenza di malattie atopiche tra i bambini è rappresentata dalle popolazioni Fore della Nuova Guinea, tra le quali l'asma si è manifestata per la prima volta nel 7,3% degli adulti, ma solo nello 0,6% dei bambini. In queste popolazioni, i primi casi di asma si sono manifestati in adulti che ritornavano nei loro villaggi dopo aver sviluppato la malattia mentre si trovavano in città di stile europeo. I pochi bambini affetti da asma erano figli di genitori asmatici.² Tra questi soggetti c'erano due famiglie con un figlio asmatico i cui genitori avevano sviluppato sintomi di asma a distanza di un anno uno dall'altro. L'insorgenza di asma tra gli adulti, e la successiva diffusione anche tra i figli, suggerisce che, in questa comunità, la trasmissione di questa condizione è legata alle attività degli adulti. Un'indagine effettuata successivamente nella città di Goroka,²⁷ vicina all'area Fore nella quale si erano manifestati i casi, dimostrava che, a eccezione dei figli asmatici di genitori asmatici, gli altri dieci casi di asma erano rappresentati da adulti che avevano lavorato o vissuto nell'area Fore. L'atopìa è stata attribuita agli acari della polvere, rilevati in alta concentrazione nelle abitazioni dei pazienti asmatici. Che ciò possa spiegare il fatto che nelle prime fasi di diffusione dell'asma in queste comunità i bambini siano stati quasi completamente risparmiati, sembra improbabile. I bambini devono aver sicuramente condiviso l'ambiente materno. La malattia sembra invece essere giunta ai villaggi tramite gli adulti che ne erano affetti.

Un'esperienza simile è stata riportata in Africa. Nel 1971 non esistevano casi di asma nel villaggio di Xerosa, ma gli studenti di Xerosa che studiavano a Città del Capo, sviluppavano asma.³ In questo villaggio si è assistito ad un aumento "esplosivo" dei casi di asma.²⁸ È probabile pertanto che l'asma sia stato portato dalla città al villaggio.

La prevalenza dell'asma è aumentata tra i neri e tra le popolazioni ispaniche nelle città dell'Est e dell'Ovest degli Stati Uniti. Negli anni 60 alcuni studi condotti a Baltimora ed uno studio condotto nel Sud-Ovest degli Stati Uniti dimostravano che nei bambini di razza nera o ispanica la prevalenza dell'asma era più bassa rispetto ai bambini bianchi. Ciò è stato attribuito all'esposizione agli scarafaggi, presenti in particolare modo negli appartamenti chiusi, e al fatto di trascorrere più tempo in casa. Gli scarafaggi rappresentano un annoso problema negli appartamenti delle città dell'interno e i bambini che vivono negli appartamenti trascorrono molto tempo in casa, proprio in quella fascia di età in cui sono più

suscettibili a sviluppare atopica e asma. Negli anni sessanta, i cambiamenti nei costumi sociali, come la diffusione della droga e l'aumento dei contatti sessuali, possono aver contribuito a diffondere la malattia tra queste comunità.

Studi condotti nella Germania dell'Est e dell'Ovest prima della riunificazione dimostravano una minore prevalenza di atopica nella Germania dell'Est, malgrado un maggior inquinamento industriale.^{29,30} Dopo la riunificazione, la prevalenza di atopica era simile nei due paesi. Fenomeni simili sono stati riportati in Polonia ed in Svezia, con una minore prevalenza di atopica in Polonia, malgrado il forte inquinamento,³¹ ed in Finlandia e in Russia, con una minore prevalenza di atopica in Russia. In mancanza di un'altra spiegazione valida, questi fenomeni sono stati attribuiti all'occidentalizzazione. In una intera popolazione studiata per anni presso la Mayo Clinic in Minnesota è stato evidenziato un aumento dei casi di asma o rinite allergica solo negli individui nati dopo il 1958.³² Anche in questo caso la diffusione della malattia potrebbe essere stata influenzata dai cambiamenti dei costumi sociali, come per esempio l'aumentato numero di partner sessuali. Le malattie atopiche sono più comuni nei soggetti affetti da HIV. Non è noto se questo dipenda dalla malattia originaria che aumenta la suscettibilità verso altre malattie o da fattori comuni che ne favoriscono la trasmissione.³³

In studi epidemiologici condotti alla fine degli anni 50 e agli inizi degli anni 60,¹⁴ abbiamo osservato un piccolo ma significativo aumento del rischio per atopica in soggetti non allergici, con anamnesi familiari negativa, che avevano sposato partner affetti da rinite allergica o asma (Tabella 1). Per quel che ne sappiamo, questo fenomeno non è stato ulteriormente indagato perché la nostra osservazione è stata accolta con molto scetticismo. Tuttavia noi, collaborando con un gruppo di psichiatri che intervistavano famiglie adottive, abbiamo avuto l'opportunità di effettuare uno studio pilota,³⁴ somministrando un questionario dettagliato a 367 di queste famiglie. La presenza di asma o rinite allergica nei genitori adottivi, in particolare modo l'asma nella madre adottiva, rappresentava un fattore di rischio elevato per rinite allergica o asma nei figli adottivi (madre asmatica/fi-

glio adottivo asmatico, 31%; rinite 24%), paragonabile al rischio rappresentato dalla presenza di asma in una madre naturale. Per chiarire questo aspetto dovrebbero essere effettuati ulteriori studi prospettici.

Due studi che paragonavano gruppi di terapisti respiratori³⁵ con gruppi di fisioterapisti e tecnici di radiologia dimostravano che il 7,1% dei terapisti respiratori, con storia personale e familiari negativa, aveva sviluppato asma dopo l'inizio della loro attività professionale, rispetto al 2,4% nel gruppo di controllo. Il basso ma significativo aumento del rischio per atopica tra i terapisti respiratori ed tra i partner di soggetti atopici sembra indicare la presenza di immunizzazione nella popolazione adulta. Per confermare ciò sono necessari studi adeguati prospettici.

In sintesi, ci sono abbastanza evidenze che suggeriscono che l'ipotesi di una causa infettiva dell'atopica non sia inverosimile e che indicano la necessità di effettuare altri studi sull'argomento.

DECORSO NATURALE DELL'ATOPIA E POSSIBILITÀ DI IMMUNIZZAZIONE

Durante l'infanzia il pattern di allergizzazione si sviluppa e si completa nell'arco di diversi anni, come se fosse necessaria una spinta perché i cloni immortali possano dare origine a manifestazioni cliniche. L'età in cui iniziano i sintomi e alcune volte la localizzazione stessa dei sintomi dipendono dall'esposizione all'allergene. Per esempio, uno studio condotto in Israele,³⁶ su una popolazione pediatrica, evidenziava che il 72% dei bambini nelle aree rurali aveva sviluppato rinite allergica in età compresa fra i 2 ed i 4 anni, rispetto al 24% di bambini con rinite allergica che vivevano nelle aree urbane.

Il concetto che le comuni infezioni respiratorie di tipo virale possono aumentare la suscettibilità degli individui alla sensibilizzazione atopica non è ancora ben acquisito, perché i dati sono contrastanti. Martinez³⁷ ha revisionato gli studi sull'argomento.

Non è ancora noto se la sensibilizzazione atopica si verifica come un evento improvviso o richiede invece un periodo di tempo più lungo per manifestarsi. La presenza di allergie che si manifestano nel periodo primaverile ed autunnale suggerisce che è necessario un periodo di tempo più lungo, ma poiché esiste una certa correlazione tra gli allergeni che causano allergie primaverili ed autunnali, questa ipotesi rimane incerta.

Una volta che il pattern di allergizzazione diventa completo, solo occasionalmente osserviamo la comparsa di nuove sensibilizzazioni, non correlate alle precedenti, in pazienti osservati per molti anni. Anni fa abbiamo seguito un gruppo di studenti universitari, che erano stati visitati nella nostra clinica da 15 a 25 anni prima, per stabilire se erano comparse nuove sensibilizzazioni dopo essersi spostati in re-

Tabella 1—Incidenza di rinite allergica nei partner*

Variabili	Area rurale	Area urbana
Uomini con partner affetto	11	9,8
Uomini con partner sano	4,5	2,4
Donne con partner affetto	7	10
Donne con partner sano	2	2,7

*Valori espressi come %.

gioni varie. Anche tra coloro che si erano spostati in aree geografiche molto diverse dal Midwest, pochissimi soggetti riportavano la comparsa di nuove allergie rispetto a quelle già evidenziate dai nostri test cutanei.³⁸ La maggior parte degli allergologi effettua un nuovo test di sensibilizzazione solo se c'è qualche modificazione nella storia clinica del paziente, perché solitamente il pattern rimane immutato per anni. Anche quando compaiono nuovi sintomi, questi sono solitamente attribuibili ad allergeni già precedentemente identificati.

L'unica eccezione riguardante la comparsa di nuove allergie in soggetti con pattern già conosciuto, è legata al campo industriale. La storia familiare positiva e precedenti allergie sono predittivi di sensibilizzazione ad allergeni organici ma non ad agenti chimici quali il toluene diisocianato, ai quali solitamente non si è esposti durante l'infanzia. Un esempio che riguarda gli allergeni organici ci viene da uno studio sulla sensibilizzazione agli animali da laboratorio che ha dimostrato che una precedente allergia al gatto o al cane rappresenta un fattore di rischio per allergia al ratto, mentre la sola allergia al polline non rappresenta un fattore di rischio. Per contro, l'allergia al polline rappresenta un fattore di rischio per asma da esposizione alla farina.³⁹ Queste osservazioni supportano il concetto che la sensibilizzazione atopica sia attribuibile ad alcuni cloni specifici di Th2 anomali, e solo occasionalmente coinvolga nuovi cloni. Ciò suggerisce che l'immunità possa evitare che l'anormalità dei Th2 possa interessare altri cloni.

LOCALIZZAZIONE DELLE MALATTIE ATOPICHE

Il trapianto di midollo osseo trasmette l'atopia al trapiantato, ma sono necessari 9 mesi, prima che i test cutanei si positivizzino.⁴⁰ In uno studio condotto tra donatori e trapiantati di midollo osseo⁴¹ di età compresa tra i 14 e i 47 anni, due asmatici donavano il midollo a fratelli asintomatici. Entrambi i trapiantati sviluppavano rinite allergica ma non asma. Tre donatori con rinite allergica donavano il loro midollo a tre individui non allergici. Uno di questi sviluppava asma e due sviluppavano rinite allergica di grado lieve. È pertanto l'atopia che viene trasmessa e non la localizzazione d'organo dei sintomi. In un caso il rigetto può aver ridotto la trasmissione dello stato atopico. In un altro caso una nuova allergia di grado grave, che non era presente nel donatore, compariva nel trapiantato durante la ricostituzione del midollo. Ciò suggerisce che la suscettibilità a ciò che causa atopia richiede una rapida espansione delle popolazioni cellulari (come richiesto nel caso di alcuni virus). Ulteriori studi sui trapianti saranno necessari.

I comuni virus respiratori causano esacerbazione dell'asma.⁴² Spesso i pazienti, sia bambini che adulti, ci raccontano che l'episodio asmatico è stato innesca-

to da un episodio influenzale. Infezioni come quelle causate da virus respiratorio sinciziale o parainfluenzale possono avere un ruolo nell'asma, ma i dati disponibili sono contrastanti.⁴³ Infatti malgrado dopo l'infezione l'irritazione bronchiale tenda a perpetrarsi, non si riesce ad identificare alcuna traccia di questi virus. Holtzman e colleghi⁴⁴ hanno ipotizzato un fenomeno tipo "mordi e fuggi" per spiegare le modificazioni a lungo termine causate da questi virus.

Nel 90% dei casi di eczema può essere identificato uno *Staphylococcus aureus* a livello delle lesioni. Il superantigene stafilococcico induce una "up-regulation" dell'antigene a localizzazione cutanea a livello delle cellule Th2.⁴⁵ I recettori ad alta affinità per le IgE sono "sopra-regolati" nelle cellule che presentano l'antigene e nelle mastcellule. Vengono poi prodotte IgE specifiche anti-stafilococciche e, di conseguenza, il trattamento con antibiotici produce un miglioramento. Nelle vie aeree non è stato mai descritto un processo simile, ma ci sono evidenze che gli stafilococchi possano avere effetti anche sul polmone.⁴⁶

I sintomi respiratori atopici possono verificarsi subito dopo la positivizzazione dei test cutanei, o non manifestarsi per molti anni, come se, per la localizzazione della malattia, fosse necessario un evento particolare. Uno studio condotto su studenti universitari seguiti per 4 anni ci fornisce un buon esempio a dimostrazione del fatto che il periodo di tempo che va dalla positivizzazione dei test cutanei allo sviluppo dei sintomi può essere variabile. Molto raramente i sintomi si sviluppavano prima della positivizzazione dei test cutanei, forse a causa della produzione locale di IgE. Nella stessa popolazione di studenti universitari, osservati dopo 23 anni, si evidenziava che nei soggetti con rinite allergica e test cutanei fortemente positivi l'incidenza dell'asma era del 10% rispetto al 3% tra gli studenti che non avevano rinite allergica e con test cutanei negativi.⁴⁷ Pertanto, superata l'infanzia, il rischio di nuovi casi di asma era basso anche nei soggetti atopici. Sebbene il 10% di incidenza di asma nei soggetti con rinite allergica o test cutanei positivi possa sembrare basso, in metà dei soggetti che sviluppavano asma era presente atopia o rinite allergica. Pertanto l'atopia rimaneva un importante fattore di rischio.

Che l'asma rappresenti una malattia persistente localizzata nei polmoni è comprovato dagli studi sui trapianti polmonari. Corris e Dark⁴⁸ hanno riportato due trapianti di polmone da soggetti con asma lieve a pazienti con fibrosi cistica. Sebbene le condizioni dei pazienti trapiantati migliorassero, rispetto alla grave fibrosi cistica di cui erano affetti, entrambi sviluppavano asma di grado più grave rispetto ai donatori. Gli stessi autori riportavano due casi di trapianto di polmoni normali in due pazienti con asma grave, senza che si sviluppasse asma. Più recentemente (P.A. Corris; comunicazione personale; dicembre 1997), è stato trapiantato un singolo polmone nor-

male in un adolescente con asma grave, il quale dopo il trapianto continuava a mostrare segni tipici dell'asma nel polmone residuo, ma non in quello trapiantato. In questo paziente, i test cutanei erano positivi. Apparentemente, dunque, il meccanismo che nel polmone asmatico avviava i processi infiammatori non coinvolgeva anche il polmone trapiantato.

MALATTIE ANALOGHE SENZA ATOPIA

Non è certo se esiste una condizione comune che causa eczema infantile con test cutanei negativi o asma intrinseco con rinite. Esistono molteplici similitudini.

Là dove l'asma allergico è comune, lo è anche l'asma intrinseco, e viceversa. Un esempio di ciò è l'elevato tasso di asma osservato nella comunità dell'isola di Tristan da Cunha, nella quale il 74% dei casi di asma erano di tipo estrinseco ed il 26% di tipo intrinseco. Il quadro dell'asma intrinseco è offuscato inoltre dalla presenza di un ampio gruppo di pazienti con sintomi precoci di atopia che diventano cronicamente asmatici, sviluppano sinusite e diventano sempre più simili ai soggetti con asma intrinseco. L'asma intrinseco negli adulti può spesso insorgere in modo improvviso, manifestarsi in forma grave fin dall'inizio e può subito diventare cronico. Le donne nel periodo fertile sono particolarmente suscettibili e sono stati dimostrati autoanticorpi polmonari. L'asma intrinseco si aggiunge all'elenco di malattie che coinvolgono gli autoanticorpi e che si manifestano più comunemente nelle donne dopo i cambiamenti immunologici relativi alla gravidanza ed al periodo post-partum. Gli autoanticorpi sono stati trovati anche in individui con eczema infantile senza atopia.

Un'osservazione curiosa è che nei pazienti con asma da aspirina, che è solitamente intrinseco, il farmaco antivirale acyclovir, un inibitore della DNA polimerasi, riduce l'infiammazione bronchiale e protegge contro il broncospasmo da aspirina.⁵⁰ Questo fenomeno è causato dall'attività antivirale del farmaco o da altri effetti farmacologici?

Le infezioni respiratorie croniche causate da organismi quali micoplasma, clamidia e virus latenti quali l'adenovirus, in alcuni casi, possono contribuire a determinare la gravità e la cronicità dell'asma. In alcuni casi, il trattamento della sinusite può indurre un miglioramento dell'asma.⁵¹ Prima dell'uso degli antibiotici, il trattamento chirurgico della sinusite rappresentava l'unica misura che, in alcuni casi, poteva migliorare l'asma intrinseco. Cooke⁵² in collaborazione con un otorinolaringoiatra ha studiato un gran numero di pazienti asmatici trattati per la sinusite. Questi autori concludevano che per un miglioramento a lungo termine era importante trattare tutti i pazienti affetti da sinusite e non solo i casi più gravi. Cooke riportava inoltre che, in alcuni casi, l'i-

niezione di un vaccino batterico, autologo o misto (cioè, stafilococchi, *Streptococcus Pneumoniae*, *Neisseria catarrhalis* e streptococchi), potrebbe ritardare di qualche ora la risposta asmatica. Negli anni sessanta Hampton e coll.⁵³ hanno effettuato molti esperimenti e test cutanei e hanno somministrato degli estratti batterici per via inalatoria. Anche questi autori hanno descritto positività cutanee e risposte asmatiche più tardive in alcuni soggetti che inalavano gli estratti di *N catarrhalis*.

La mancata efficacia dei vaccini batterici negli studi in doppio cieco tuttavia ha fatto sì che l'idea che i batteri potessero agire da allergeni nei pazienti con asma fosse definitivamente accantonata. C'è stato invece un certo interesse per il ruolo del super-antigene stafilococcico nell'eczema e per la funzione del DNA che contiene citosina e guanosina come coadiuvanti. Per determinare il ruolo di batteri e virus sono necessari nuovi studi.

CONCLUSIONI

Una larga parte dell'epidemiologia delle malattie atopiche suggerisce una causa trasmissibile. I virus possono causare cambiamenti a lungo termine nella sopravvivenza dei cloni specifici di Th2 e potrebbero determinare alcune delle anomalie tipiche dell'atopia. Ciò dovrebbe essere abbastanza chiaro in modo tale che non sia più impossibile ottenere supporto per effettuare studi sull'argomento. Basandosi sull'evidenza che la maggior parte degli individui adulti ha acquisito immunità, se si riesce ad identificare la causa dell'atopia si può sperare in una prevenzione più efficace.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema; ISAAC: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1998; 351:1225-1232
- 2 Turner KJ, Dowse GK, Stewart GA, et al. Prevalence of asthma in the South Fore people of the Okapa District of Papua New Guinea: features associated with a recent dramatic increase. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1985; 77: 158-162
- 3 Van Niekerk CH, Weinberg EG, Shore SC, et al. Prevalence of asthma: a comparative study of urban and rural Xhosa children. *Clin Allergy* 1979; 9:319-324
- 4 Wedderburn LR, O'Hehir RE, Hewitt CR, et al. *In vivo* clonal dominance and limited T-cell receptor usage in human CD4 T-cell recognition of house dust mite allergens. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:8214-8218
- 5 Raftery MJ, Behrens CK, Muller A, et al. Herpes simplex virus type 1 infection of activated cytotoxic T cells: induction of fratricide as a mechanism of viral immune evasion. *J Exp Med* 1999; 190:1103-1114
- 6 Hamid QA, Minshall EM. Molecular pathology of allergic disease: I. Lower airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:20-36

- 7 Jayaraman S, Castro M, O'Sullivan M, et al. Resistance to Fas-mediated T cell apoptosis in asthma. *J Immunol* 1999; 162:1717-1722
- 8 Spinozzi F, Agea E, Fizzotti M, et al. Role of T-helper type 2 cytokines in down-modulation of fas mRNA and receptor on the surface of activated CD4(+) T cells: molecular basis for the persistence of the allergic immune response. *FASEB J* 1998; 12:1747-1753
- 9 Hanon E, Stinchcombe JC, Saito M, et al. Fratricide among CD8(+) T lymphocytes naturally infected with human T cell lymphotropic virus type I. *Immunity* 2000; 13:657-664
- 10 Franchini G. Molecular mechanisms of human T-cell leukemia/lymphotropic virus type I infection. *Blood* 1995; 86: 3619-3639
- 11 Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, et al. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics* 1994; 94:895-901
- 12 Dold S, Wjst M, von Mutius E, et al. Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 1992; 67:1018-1022
- 13 Lockey RF, Rucknagel DL, Vanselow NA. Familial occurrence of asthma, nasal polyps and aspirin intolerance. *Ann Intern Med* 1973; 78:57-63
- 14 Smith JM, Knowler LA. Epidemiology of asthma and allergic rhinitis. *Am Rev Respir Dis* 1965; 92:16-38
- 15 Bjorksten F, Suoniemi I, Koski V. Neonatal birch-pollen contact and subsequent allergy to birch pollen. *Clin Allergy* 1980; 10:585-591
- 16 Ramirez DA. The natural history of mountain cedar pollinosis. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73:88-93
- 17 Rona RJ, Duran-Tauleria E, Chinn S. Family size, atopic disorders in parents, asthma in children, and ethnicity. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:454-460
- 18 Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; 299:1259-1260
- 19 Kramer U, Heinrich J, Wjst M, et al. Age of entry to day nursery and allergy in later childhood. *Lancet* 1999; 353: 450-454
- 20 Rhyne MB, Nathanson CA, Mellitis D, et al. Determination of the prevalence and special needs of children with bronchial asthma or atopic dermatitis: project report to US Department of Health, Education, and Welfare. Washington DC: US Department of Labor, 1971
- 21 Martinez FD, Holt PG. Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma. *Lancet* 1999; 354(suppl):S112-S115
- 22 Smith JM. Studies of the prevalence of asthma in childhood. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1975; 3:127-136
- 23 Maternouski CM, Mathews KP. The prevalence of ragweed pollinosis in foreign and native students at a midwestern university and its implications concerning methods on inheritance of atopy. *J Allergy* 1962; 33:130-140
- 24 Leung RC, Carlin JB, Burdon JG, et al. Asthma, allergy and atopy in Asian immigrants in Melbourne. *Med J Aust* 1994; 161:418-425
- 25 Lau S, Illi S, Sommerfeld C, et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study; Multicentre Allergy Study Group. *Lancet* 2000; 356:1392-1397
- 26 Wolstenholme RJ. Bronchial asthma in the southern Maldives. *Clin Allergy* 1979; 9:325-332
- 27 Dowse GK, Turner KJ, Stewart GA, et al. The association between Dermatophagoides mites and the increasing prevalence of asthma in village communities within the Papua New Guinea highlands. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75:75-83
- 28 Steinman HA, Kawalski H, Toerien M, et al. The rising prevalence of bronchial hyperreactivity and atopy in urban and rural South African children. *Allergy Clin Immunol Int* 1998; 10:123-128
- 29 von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, et al. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:358-364
- 30 von Mutius E, Weiland SK, Fritzsche C, et al. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet* 1998; 351:862-866
- 31 Braback L, Breborowicz A, Dreborg S, et al. Atopic sensitization and respiratory symptoms among Polish and Swedish school children. *Clin Exp Allergy* 1994; 24:826-835
- 32 Yunginger JW, Reed CE, O'Connell EJ, et al. A community-based study of the epidemiology of asthma incidence rates, 1964-1983. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:888-894
- 33 Rudikoff D. The relationship between HIV infection and atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002; 2:275-281
- 34 Smith JM, Cadoret RJ, Burns TL, et al. Asthma and allergic rhinitis in adoptees and their adoptive parents. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81:135-139
- 35 Christiani DC, Kern DG. Asthma risk and occupation as a respiratory therapist. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:671-674
- 36 Geller-Bernstein C, Levin S. Early-onset hay fever in Israeli children. *Clin Allergy* 1987; 17:329-332
- 37 Martinez FD. Viruses and atopic sensitization in the first years of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:S95-S99
- 38 Smith JM. The long-term effect of moving on patients with asthma and hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 1971; 48: 191-199
- 39 Hollander A, Doekes G, Heederik D. Cat and dog allergy and total IgE as risk factors of laboratory animal allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:545-554
- 40 Walker SA, Riches PG, Wild G, et al. Total and allergen-specific IgE in relation to allergic response pattern following bone marrow transplantation. *Clin Exp Immunol* 1986; 66: 633-639
- 41 Agosti JM, Sprenger JD, Lum LG, et al. Transfer of allergen-specific IgE-mediated hypersensitivity with allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1988; 319:1623-1628
- 42 Busse WW. The relationship between viral infections and onset of allergic diseases and asthma. *Clin Exp Allergy* 1989; 19:1-9
- 43 Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, et al. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics* 1995; 95:500-505
- 44 Holtzman MJ, Morton JD, Shornick LP, et al. Immunity, inflammation, and remodeling in the airway epithelial barrier: epithelial-viral-allergic paradigm. *Physiol Rev* 2002; 82:19-46
- 45 Leung DY. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:860-876
- 46 Bachert C, Gevaert P, van Cauwenberge P. *Staphylococcus aureus* superantigens and airway disease. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002; 2:252-258
- 47 Greisner WA III, Settignano RJ, Settignano GA. Natural history of hay fever: a 23-year follow-up of college students. *Allergy Asthma Proc* 1998; 19:271-275
- 48 Corris PA, Dark JH. Aetiology of asthma: lessons from lung transplantation. *Lancet* 1993; 341:1369-1371
- 49 Zamel N, McClean PA, Sandell PR, et al. Asthma on Tristan da Cunha: looking for the genetic link The University of Toronto Genetics of Asthma Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1902-1906
- 50 Yoshida S, Sakamoto H, Yamawaki Y, et al. Effect of acyclovir on bronchoconstriction and urinary leukotriene E4 excretion in aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:909-914
- 51 Friedman WH, Katsantonis GP, Slavin RG, et al. Sphenoidectomy: its role in the asthmatic patient. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1982; 90:171-177
- 52 Cooke R. Allergy theory and practice. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1945; 132
- 53 Hampton SF, Johnson MC, Galakatos E. Studies of bacterial hypersensitivity in asthma. *J Allergy* 1963; 34:63-95