

L'immunoterapia. Se è efficace perché non usarla prima?

Riflessioni di un allergologo su una terapia supercollaudata ma sovente trascurata

di Severino Dal Bo

Limmunoterapia contro gli allergeni esogeni è una pratica medica centenaria. Nata nei primi anni del secolo ventesimo al St. Mary's Hospital nel sobborgo di Paddington di Londra, i primi rapporti sui suoi risultati sono comparsi nel 1911 sul *Lancet* con la firma dei dottori Leonard Noon e John Freeman [1,2].

L'immunoterapia è a sua volta figlia della pratica vaccinale contro batteri e virus, avviata dai grandi scienziati dell'ottocento: Louis Pasteur, Pierre Roux, Robert Koch, Paul Erlich. Si è ragionato così: se l'inoculazione dei batteri induce un'immunità nei loro confronti, perché non si potrebbe fare altrettanto per le "tossine" dei pollini? È su questa base che Noon e Freeman, nell'Inoculation Department, gestito dal professore Sir Almroth Wright dell'Ospedale sopra nominato, cominciarono ad iniettare le soluzioni a dose crescente di estratto di polline di Graminacee, causa della pollinosi europea classica che i londinesi risentivano allora a partire dai primi di giugno e oggi, a quanto pare per colpa dell'effetto serra, almeno una settimana prima.

Essendo Noon morto precocemente nel 1913, fu John Freeman che prese vigorosamente in mano l'Inoculation Department e la "vaccinazione" anti-Graminacee, continuando a sperimentare e adoperare nella pratica gli estratti di polline di *Phleum pratense* (che gli forniva la sorella di Noon, Dorothy) su una sempre più vasta popolazione di pazienti. Ciò fino al 1963, quando la direzione dell'Allergy Department del St Mary's, messo in piedi nel frattempo, fu assunta

dal dr. Alfred William Frankland, Billy per gli amici, che già dal 1946 vi lavorava. Billy Frankland è un miracolo vivente; classe 1912, anni 92, è ancora brillantemente attivo, e chi scrive lo ha incontrato mesi fa a quel Congresso EAACI di Amsterdam di cui si è parlato su un precedente numero di questo giornale. Questa non è la sede per rifare la storia dell'Allergy Department del vecchio St Mary's e di quanto esso, nella sua apparente modestia, abbia pesato sull'evoluzione della pratica clinica dell'allergologia. Magari la faremo un'altra volta. Ciò che voglio sottolineare oggi è che Billy Frankland nel lontano 1955, dunque 50 anni fa, ha sancito un elemento fondamentale dell'immunoterapia: la dose-dipendenza dei suoi risultati. Un suo lavoro di quell'anno, comparso sugli *Acta Allergologica* (oggi *Allergy*), dimostrava che le "piccole" dosi di allergene (200 Unità Noon) hanno effetto zero mentre le dosi "alte" (10.000 U.N. o più) hanno un'evidente efficacia [3]. Quel lavoro è oggi un classico della letteratura; i suoi risultati sono stati più volte verificati e dimostrati validi da studi controllati successivi. Il concetto di dose-dipendenza dei risultati immunoterapici si è imposto e ha permeato più o meno consapevolmente non soltanto le ricerche successive, ma anche le scelte pratiche di ogni buon allergologo quando viene il momento di istituire l'immunoterapia in un determinato paziente. Ciò per dire che è stato con soddisfazione che ho visto imporsi l'uso di preparati allergenici a dosi francamente alte per l'immunoterapia sublinguale. È uscito in questi giorni, presso l'editore Karger di Basilea, un libro intitolato *Prevention of Allergy and Allergic Asthma*, il cui contenuto è a parer mio di estremo

interesse. Uno dei suoi parecchi capitoli, intitolato *Early Immunologic Influences*, è stato scritto da una terna di studiosi che si sono sempre battuti per un intervento immunomodulante precoce nel bambino predisposto. Il più noto e autorevole di essi è Patrick Holt che lavora al *Telethon Institute for Child Research* di Subiaco, Australia. Scriveva Holt su *Lancet* nel 1994 [4] che nella prima infanzia il sistema immune possiede una “plasticità” particolare nei confronti degli interventi immuno-modulatori, tale che la somministrazione di un cocktail degli allergeni presenti nell’area dove vive il bambino a rischio familiare di atopìa si presenta come un modo innocuo ed efficace di far precocemente virare questo soggetto predisposto dall’ipersensibilità-allergia alla tolleranza verso queste molecole. A dieci anni di distanza egli ripropone in forma più matura questo concetto nel libro sopra citato [5]. Si tratta, dice, di intervenire immunologicamente nel neonato o nel piccolo bambino a rischio prima della consolidazione di una memoria immune T-cellulare allergene-specifica di lungo termine. Il metodo è quello, egli precisa, di somministrare una miscela *ad alte dosi* degli allergeni che contano nell’ambiente dei soggetti, secondo protocolli già indicati dalla ricerca come tolerogeni. Ciò al preciso scopo di rinforzare il normale processo di deviazione verso una risposta Th1, generatrice di tolleranza-anergia. Patrick Holt e Coll. annunciano che in questo senso sono in avanzata fase di progettazione una serie di studi multicentrici in Australia, Scandinavia, Germania e Stati Uniti. Se i concetti che ci prospettano questi autori si dimostreranno validi, dobbiamo dunque prepararci a considerare l’immunoterapia come intervento di prevenzione primaria, la regina delle prevenzioni; quella con la quale si mira a mutare l’atteggiamento della risposta T helper del soggetto, in modo tale che esso non si sensibilizzi.

Tutto questo presuppone una radicale revisione dei dettami delle linee-guida ancor oggi vigenti, riguardanti l’uso dell’immunoterapia in età pediatrica che ne sconsigliano l’uso al di sotto dei 6 anni, senza d’altra parte dare concrete motivazioni a questo parere di generica prudenza, ispirato evidentemente dall’eventualità di reazioni. Un primo passo verso il superamento del limite età, che ho visto con interesse, è stata una ricerca multicentrica italiana presentata al Congresso EAACI di Amsterdam sulla tollerabilità degli allergeni somministrati per via sublinguale-orale in bambini di età tra i 3 e i 6 anni; tollerabilità che è risultata eccellente [6]. Molti sono dunque gli indizi che indicano come l’immunoterapia, finora troppe volte vista come *extrema ratio* terapeutica, vada prendendo invece l’aspetto di un intervento precoce, parte integrante di una “strategia” preventiva.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911; 1: 1572-73.
- [2] Freeman J. Further observations on the treatment of hay fever by hypodermic injections of pollen vaccine. *Lancet* 1911; 2: 814-17.
- [3] Frankland AW. High and low dosage pollen extract treatment in summer hay fever and asthma. *Acta Allergol.* 1955; 9: 183-85.
- [4] Holt PG. A potential vaccine strategy for asthma and allied atopic diseases during early childhood. *Lancet* 1994; 344: 456-458.
- [5] Johansson SGO, Haahtela T. Editors. Prevention of Allergy and Allergic Asthma. World Allergy Organization Project, Report and Guidelines. Karger SA, Basel 2004
- [6] Fiocchi A, Marcucci F, Pajno G. et al. Assessment of tolerability of high dose sublingual immunotherapy in children aged less than 6 years. EAACI Congress Amsterdam, 12-16 June 2004, Abstract Book, page 140, n. 461.