

Infezioni e atopia: sarà vero?

ALBERTO TOMMASINI, ALFREDO MENDOZA

Laboratorio Immunologico, Istituto di Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

L'atopia è una condizione di predisposizione allo sviluppo di risposte allergiche espresse variamente (eczema, rinite e asma), in risposta a comuni e innocui antigeni ambientali. Una parte dei fattori predisponenti sono stati identificati: nella maggior attitudine dell'atopico a produrre IgE (che sono i principali mediatori della risposta allergica); in una risposta esagerata da parte di mastociti ed eosinofili; nell'iperreattività bronchiale (nel caso dell'asma). Si tratta per lo più di caratteri geneticamente determinati (per i quali sono stati identificati i rispettivi loci), abbastanza comuni nella popolazione generale. Esistono poi fattori ambientali da lungo tempo accertati come il fumo di sigaretta e l'aumento del particolato atmosferico, che condizionano l'espressione della malattia nel soggetto predisposto (Figura 1).

Negli ultimi 20 anni però si è assistito a un sorprendente aumento dell'incidenza e della severità delle malattie atopiche nei paesi ad alto tenore socio-economico, difficilmente spiegabile sulla base della genetica e dei sopramenzionati fattori ambientali.

Uno studio condotto dopo l'unificazione tedesca ha comparato la prevalenza di alcune manifestazioni allergiche tra bambini in età scolare della ex-Germania Est (Lipsia) e della Germania Ovest (Monaco). L'incidenza di atopia era lievemente minore nei bambini di Lipsia, nonostante questi fossero esposti a livelli di inquinamento atmosferico sensibilmente maggiori¹. Da qui nasceva l'idea che esistesse qualche elemento dello "stile di vita occidentale", capace di influenzare lo sviluppo di atopia in modo più determinante rispetto all'inquinamento ambientale (forse un incremento nell'esposizione all'acaro della polvere in ambienti domestici più riscaldati). L'idea è sostenuta anche da altri lavori che hanno riscontrato un aumento dell'incidenza di atopia in seguito alla migrazione in paesi più ricchi di

soggetti provenienti da un paese con basso standard socio-economico^{2,3}. Non è chiaro però quale elemento della "occidentalizzazione" sia il responsabile di questo fenomeno.

Alla fine degli anni '80 è stato suggerito che questo andamento potesse dipendere dalle migliorate condizioni igieniche con disimpegno del sistema immune sul fronte delle infezioni e suo riversamento su una risposta allergica contro allergeni. Infatti alcune evidenze suggerivano che le infezioni acquisite durante l'infanzia potessero prevenire lo sviluppo della febbre da fieno⁴. Studi successivi hanno riscontrato una relazione variabile tra specifiche infezioni contratte durante l'infanzia e lo sviluppo di atopia^{5,7}. A conferma dell'ipotesi "infettiva" si poteva leggere il dato che nelle famiglie più numerose l'atopia è meno frequente e in particolare lo è di meno nei fratelli successivi, verosimilmente perché esposti precocemente a infezioni trasmesse dai fratelli maggiori⁸.

I MECCANISMI IN GIOCO: LA POLARIZZAZIONE DELLA RISPOSTA IMMUNE

Nello stesso periodo apparve evidente da studi di immunologia che la risposta contro le infezioni è mediata da meccanismi diversi e antagonisti rispetto alla risposta allergica. I linfociti T helper che organizzano la risposta immune nei due casi sono distinguibili in base ai mediatori solubili prodotti (citochine) in Th1 (risposta alle infezioni) e Th2 (allergia). Alla risposta cellulare specifica nei confronti del patogeno in causa, si accompagna la produzione di specifiche citochine (tipo Th1: INF- γ , TNF- α ecc.) che regolano l'attività di granulociti e macrofagi. In corso di un'infezione, questi mediatori possono influenzare la risposta immune verso altri antigeni riconosciuti contemporaneamente dal sistema, inibendo una risposta di tipo Th2 (Figura 2). Si spiegherebbe in

tal modo la possibile remissione di sintomatologia allergica in corso di infezioni (in particolare TBC, varicella).

In base a questo presupposto teorico è possibile leggere la relazione inversa tra incidenza delle malattie allergiche e miglioramento delle condizioni igienico-sanitarie, ammettendo che la diminuita esposizione a malattie infettive alteri l'equilibrio delle citochine nell'organismo, con una maggior disponibilità a fare risposte di tipo Th2 e quindi a sviluppare allergia. In realtà, dal punto di vista immunologico, le cose non sembrano essere così semplici, poiché le scelte che l'organismo può compiere di fronte a una molecola estranea non prevedono solo la possibilità esclusiva di una risposta Th1 o Th2, ma anche l'opportunità di imparare a tollerare del tutto la nuova molecola con una modalità di risposta diversa o non rispondendovi affatto.

Di fatto i dati riguardanti la relazione tra infezioni e atopia sono ancora controversi. La positività ai prick test per una batteria di allergeni inalanti è risultata dimezzata in adolescenti che avevano avuto il morbillo in età infantile rispetto a quelli che erano stati vaccinati e non avevano contratto la malattia⁶. In questo studio, condotto in Guinea-Bissau, un potenziale fattore confondente potrebbe essere costituito da un elevato livello di infestazione parassitaria. Infatti la risposta allergica utilizza gli stessi meccanismi che l'evoluzione ha selezionato per com-

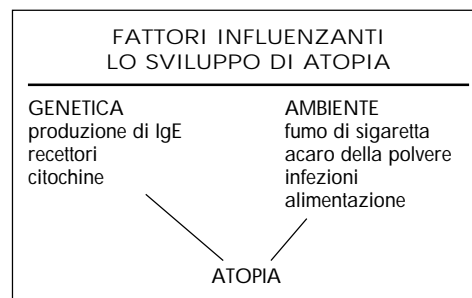


Figura 1

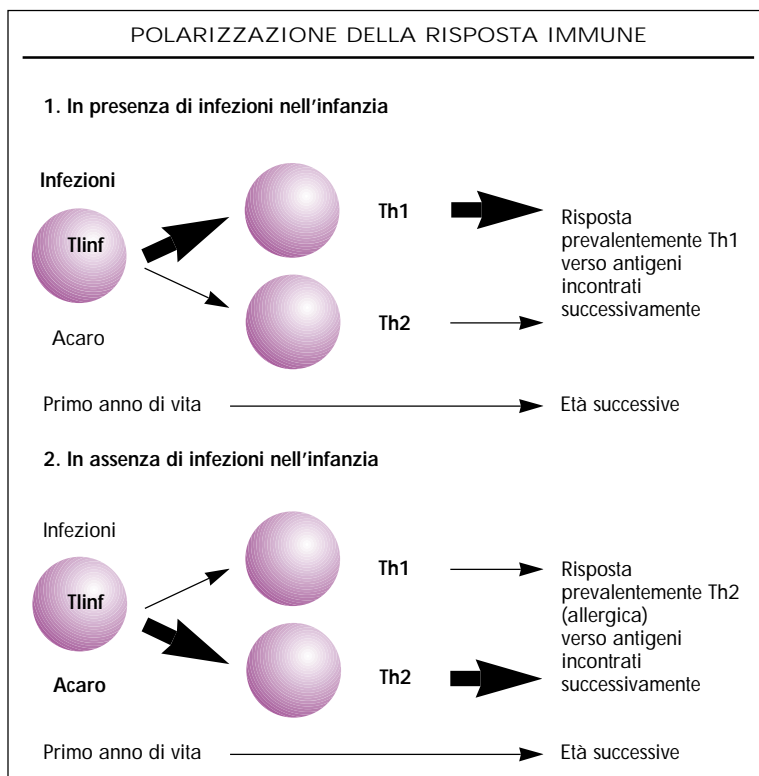


Figura 2

battere i parassiti ed è stata osservata una relazione inversa tra infestazioni parassitarie e atopìa, tanto da suggerire che quest'ultima si possa sviluppare solo laddove il sistema eosinofili-IgE resta privo del suo obiettivo naturale.

Poiché il micobatterio della tubercolosi (MBT) è un potente induttore di risposta tipo Th1, si è pensato che la diminuzione dell'incidenza della tubercolosi potesse essere il fattore infettivologico responsabile dell'aumento di atopìa. Un recente studio anglo-nipponico ha valutato la prevalenza di storia clinica e di segni ematochimici di atopìa in soggetti che seguivano un protocollo di prevenzione della tubercolosi mediante vaccinazione che veniva ripetuta se successivi controlli con intradermoreazione tubercolinica risultavano negativi⁹. I soggetti che rispondevano meglio al vaccino avevano una minor prevalenza di segni clinici e laboratoristici di atopìa.

Una possibile interpretazione di questo dato è che i responder siano i meno predisposti a sviluppare atopìa non per effetto del vaccino ma per caratteristiche geneticamente determinate del proprio sistema immunitario. Ma in disaccordo con questa ipotesi sta l'ampia diminuzione di cutireattività nella popolazione giapponese nell'arco di un ristretto pe-

riodo di tempo (dal 95% dei soggetti al 58% in circa 20 anni). Gli autori suggeriscono che le risposte più durature al vaccino siano mantenute dalla circolazione di MBT nella popolazione e che sia questo il vero fattore protettivo nei confronti dell'atopia.

Un altro dato interessante che emerge da questo lavoro è l'aumento di incidenza di atopìa in soggetti che si sono negativizzati alla tubercolina. Un altro lavoro svolto in Svezia non ha riscontrato alcun effetto protettivo della vaccinazione precoce con BCG sullo sviluppo di allergie in soggetti con familiarità per atopìa¹⁰. D'altra parte è noto che il BCG è dotato di un'efficacia estremamente più scarsa rispetto all'esposizione naturale all'MBT, che in Svezia è pressoché assente.

Un recente studio italiano su allievi militari ha dimostrato una relazione inversa tra la prevalenza di una progressiva epatite A e la presenza di asma e rinite.

La stessa correlazione era evidente con i parametri di laboratorio (positività di una batteria di prick test per inalanti, livelli serici di IgE specifiche contro i comuni allergeni inalanti). Inoltre veniva confermata in questo lavoro una relazione inversa tra atopìa e numero di fratelli. Non è chiaro però il ruolo della pre-

gressa infezione da epatite A, che potrebbe essere semplicemente la spia di condizioni igienico-ambientali, o di abitudini alimentari diverse⁷.

INFEZIONI IMPLICATE NELLA POLARIZZAZIONE DELLA RISPOSTA ED ETÀ DI SUSCETTIBILITÀ

Se non è del tutto chiarito quali infezioni abbiano una maggior capacità di prevenzione dell'atopia, non è neanche noto in quale periodo della vita questa influenza sia più efficace. Studi condotti sull'animale hanno mostrato che i meccanismi regolatori implicati sembrano avere un effetto ottimale nelle fasi iniziali di una risposta immunitaria, prima che si stabilisca una memoria immunologica¹¹. Inoltre il confronto tra bambini delle due Germanie, dopo il 1990, mostra che l'aumento di atopìa riportato interessa solo i bambini che avevano più di tre anni al momento dell'unificazione, suggerendo che i fattori ambientali (igienico-alimentari) giochino un ruolo condizionante sull'atopia solo nelle primissime fasi della vita¹².

Si parla quindi di una "polarizzazione" precoce della risposta immunitaria, tale da indirizzare la modalità di risposta ad antigeni nelle età successive, con una maggiore o minore predisposizione a sviluppare allergie. Questa tesi non deve però essere considerata in modo assoluto, poiché abbiamo visto nello studio sui bambini giapponesi che cambiamenti della reattività tubercolinica si associano a diversa prevalenza di atopìa anche in età scolare.

Un'altra domanda che si pone è se questa polarizzazione influenzi tutti gli antigeni con cui il sistema si confronterà (che sia cioè antigene-specifica) o se interessi solo quegli antigeni riconosciuti inizialmente in corso di infezioni. Anche qui esistono evidenze a favore di entrambe le possibilità: se da un lato un'infezione da HAV o da TBC nell'infanzia sarebbe in grado di influenzare la risposta nei confronti di diversi allergeni, dall'altro è noto che soggetti senza storia di atopìa che incontrino una sostanza per la prima volta in età adulta possono sviluppare una risposta allergica nei suoi confronti, come accade in certi casi di asma occupazionale.

VACCINI E ATOPIA

Se le infezioni hanno un ruolo nell'atopia, è giusto pensare che

questo sia giocato anche dalle vaccinazioni. Tradizionalmente, però, le vaccinazioni sono state mirate a ottenere prevalentemente una risposta di tipo anticorpale specifica (come ad esempio quella bloccante le tossine tetanica e difterica) che non riproduce quella secondaria all'infezione naturale. Di fatto una differenza nell'attivazione di linfociti Th1 e Th2 è stata rilevata di recente con l'uso di diversi vaccini (per esempio si è evidenziato che il vaccino antipertosse acellulare dà una risposta sia Th1 che Th2, diversamente dal vaccino cellulare che induce solo una risposta Th1)¹³. In molti casi la risposta anticorpale al vaccino viene potenziata per mezzo di adiuvanti, il più usato dei quali è senza dubbio l'idrossido di alluminio. L'aggiunta di idrossido di alluminio a un vaccino antipertossico cellulare condiziona non solo una maggior risposta di tipo IgG, ma anche IgE¹⁴.

CONCLUSIONI

In conclusione, i dati epidemiologici permettono di sostenere che lo stile di vita occidentale si associa a una maggiore incidenza di atopìa, ma è tuttora incerto quali aspetti dell'occidentalizzazione siano responsabili del fenomeno in questione. Le evidenze a favore di un ruolo delle infezioni, sebbene teoricamente sostenute dall'ipotesi della polarizzazione immunologica tra Th1 e Th2, necessitano di ulteriori studi, che sappiano discriminare quali infezioni abbiano un ruolo maggiore e

in quale epoca della vita. Poiché ovviamente non si può consigliare di peggiorare le proprie condizioni igienico-ambientali (anche se alcuni eccessi di igiene potrebbero almeno non essere raccomandati), ci sembra che in soggetti con familiarità per atopìa potrebbe essere utile studiare vaccini adatti a potenziare la risposta di tipo Th1. In realtà il problema è ulteriormente confuso dalla eccessiva semplificazione che si fa parlando di una polarizzazione tra Th1 e Th2, trascurando altre modalità di risposta che conducono a una tolleranza vera e propria e non al semplice shift della risposta. È verosimile che anche questo processo sia influenzato da fattori igienico-ambientali, in particolare per quanto riguarda la colonizzazione delle mucose da parte di diversi microrganismi saprofiti e quindi le abitudini alimentari. Studi in questo senso potrebbero condurre a nuovi tipi di immunoterapia dell'atopia.

A sostegno dell'ipotesi tollerante un recente studio ha dimostrato la comparsa di linfociti T non appartenenti ai classici sottogruppi Th1 e Th2 ma più simili ai linfociti tollerigeni (Th3 o TR1) descritti in altri studi¹⁵ (Figura 3).

È possibile che la prevalenza dell'atopia nelle nostre regioni vada ancora aumentando con il miglioramento dello stile di vita, ma, finché non capiremo quali di questi aspetti hanno un ruolo determinante, non possiamo fare altro che continuare a raccomandare quegli atteggiamenti che sono dimostratamente utili nella prevenzione delle allergie: allatta-

mento al seno protratto, limitazione del fumo di sigaretta, profilassi ambientale dell'acaro.

Bibliografia

1. von Mutius E, Fritzsche C, Weiland S, Röhl G, Magnussen H: Prevalence of asthma and allergic disorders among children in united Germany: a descriptive comparison. *BMJ* 305, 1395-9, 1992.
2. Waite DA, Eyles F, Tonkin L, et al: Asthma prevalence in Tokelauan children in two environments. *Clin Allergy* 10, 71, 1980.
3. Kalyoncu AF, Stalenheim G: Serum IgE levels and allergic spectra in immigrants to Sweden. *Allergy* 47, 277-80, 1992.
4. Strachan DP: Hay fever, hygiene and household size. *BMJ* 299, 1259-60, 1989.
5. Strachan DP: Epidemiology of hay fever: towards a community diagnosis. *Clin Exp Allergy* 25, 296-303, 1995.
6. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, et al: Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 347, 1792-6, 1996.
7. Matricardi P, Rosmini F, Ferrigno L, et al: Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *BMJ* 314, 99-1003, 1997.
8. von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, et al: Skin test reactivity and number of siblings. *BMJ* 308, 692-5, 1994.
9. Shirakawa T, Enoamoto T, Shimazu S, et al: The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 275, 77-9, 1997.
10. Alm J, Lija G, Pershagen G, Scheynius A: Early BCG vaccination and development of atopy. *Lancet* 350, 400-403, 1997.
11. Holt PG, McMenamin C: Defence against allergic sensitization in the healthy lung: the role of inhaled tolerance. *Clin Exp Allergy* 19, 255-62, 1989.
12. von Mutius E, Weiland SK, Fritzsche C, et al: Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet* 21, 862-6, 1998.
13. Ryan M, Murphy G, Ryan E, et al: Distinct T-cell subtypes induced with whole cell and acellular pertussis vaccines in children. *Immunology* 93, 110, 1998.
14. Odelram H, Granstrom M, Hedenkog S, et al: Immunoglobulin E and G responses to pertussis toxin after booster immunization in relation to atopy, local reactions and aluminium content of the vaccines. *Pediatr Allergy Immunol* 5, 118-23, 1994.
15. Bellinghausen I, Metz G, Enk AH, et al: Insect venom immunotherapy induces interleukin-10 production and Th2-to-Th1 shift, and changes surface marker expression in venom allergic subjects. *Eur J Immunol* 27, 1131-9, 1997.

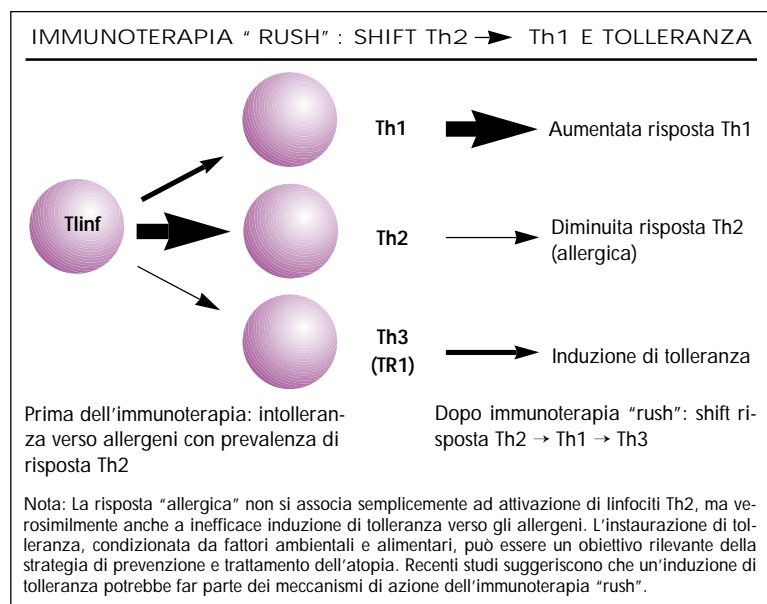


Figura 3

