

## ABORDĂRI TERAPEUTICE MODERNE ÎN ALERGIA ALIMENTARĂ

Monica Alexoae, Stela Goția, Ileana Ioniuc

Clinica II Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“, Iași

### REZUMAT

Alergia alimentară are o prevalență în creștere la copil (6-8%), reprezentând o importantă problemă de sănătate publică. Pe fondul numeroaselor controverse privitoare la alimentația sugarului cu risc atopic sau a celui cu manifestări clinice declanșate, numeroase studii experimentale și clinice au deschis calea unor tratamente eficiente și sigure: imunoterapie, agenți anti-IgE, vaccinuri recombinante genetice, agonisți ai Toll-like receptorilor, chemokine și antagoniști ai receptorilor de chemokine.

**Cuvinte cheie:** alergie alimentară, copil, terapii imunologice

Alergia alimentară are o frecvență în creștere în ultimele decenii, fiind de aproximativ 6-8% la copil și 3-4% la adult (1), cu 20% mai mare în 2007 față de 1997. Este corelată cu morbiditate semnificativă prin ea însăși și afecțiunile asociate (eczemă atopică, astm bronșic). Rinita alergică prin sensibilizare alimentară are o frecvență de 4 ori valoarea celei înregistrată în populația generală. Răspunsul brutal și sever la alergenii alimentari se înscrie cu o frecvență de 35% în totalul deceselor prin șoc anafilactic (2).

Progresele recente înregistrate în descifrarea patogeniei complexe a bolii demonstrează că aceasta rezultă din pierderea sau nedobândirea toleranței orale pentru alergenii alimentari care „bombardează“ mucoasa intestinală.

La individul normal, toleranța față de antigeni alimentari se dezvoltă precoce prin mecanisme diferite, dependente de factori genetici, vârstă, microbiota intestinală, doza de antigen. Dozele mari de alergenii induc anergia prin absența semnalelor costimulatorii (IL<sub>2</sub>, interacțiunea CD<sub>28</sub>/CD<sub>80/86</sub>) și/sau deleția limfocitelor T indusă de apoptoza mediată FAS; expunerea repetată la doze mici de alergen stimulează limfocitele T reglatoare: Th<sub>3</sub> (secretă TGFβ), T<sub>R</sub>1 (secretă IL<sub>10</sub>), CD<sub>4</sub>CD<sub>25</sub> (secretă βTGF, IL<sub>4</sub> și IL<sub>10</sub>).

Cele mai studiate sunt limfocitele T CD<sub>4</sub>CD<sub>25</sub>, originare din timus, ganglionii mezenterici sau periferici și plăcile Peyer. Fenotipul supresiv al acestora este datorat, în cea mai mare parte, expresiei factorului de transcripție FOXP<sub>3</sub>, aspect cu implicații terapeutice în imunoterapia specifică pentru alergen.

Sensibilizarea alimentară are un mecanism complex în care, până în prezent, au fost identificați ca factori determinanți: numărul scăzut sau deficitul activității limfocitelor CD<sub>4</sub>CD<sub>25</sub>, mutații ale genei factorului de transcripție FOXP<sub>3</sub>, sau ale filagrinei, disfuncția epitelului gastrointestinal. Imaturitatea imunologică „fiziologică“ caracteristică vârstelor mici favorizează disfuncția epitelului intestinal, situație agravată de expunerea la infecții virale/bacteriene, alimentație artificială precoce, diversificarea incorectă, consum de antibiotice; la copiii mari și adolescenți mucoasa și sistemul imun digestiv este agresat de infecții, alcool, antiinflamatorii nesteroidiene, antiacide.

Posibilitățile actuale de profilaxie a sensibilizării alergice la sugarul cu risc atopic familial sunt limitate și controversate. *Dieta hipoalergenică la gravida atopică* nu este acceptată pentru că nu s-a demonstrat reducerea riscului afecțiunilor alergice în copilărie (4) și implică riscul de malnutriție ma-

Adresa de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Monica Alexoae, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“, Str. Universității nr. 16, Iași

e-mail: m\_alexoae@yahoo.com

ternă-fetală; mai mult, transferul materno-fetal de alergenii alimentari pare a avea rol inductor al toleranței orale. *Laptele matern* rămâne alimentația ideală pentru sugar în primele luni de viață. *Restricția alimentelor cu potențial alergizant la femeia care alăptează* nu are efect protector pentru afecțiunile alergice ale copilului; studii recente sugerează că expunerea zilnică la dozele mici de  $\beta$  lactoglobulină bovină din laptele matern poate favoriza instalarea toleranței pentru laptele de vacă (5). În hipo/agalactia maternă, soluția profilactică de alimentare a sugarului mic cu risc de alergii este alimentația cu formulele parțial hidrolizate; formulele extensiv hidrolizate sunt inadecvate pentru profilaxie, acestea nefiind tolerogene. Se recomandă *introducerea alimentelor complementare la sugarul cu risc* în interiorul ferestrei imunologice „fiziologice”, între 16-24 de săptămâni. (6)

Tratamentul alergiei alimentare constă în evitarea specifică a alimentului responsabil de simptomatologie, recunoașterea precoce a semnelor reacției alergice și instituirea tratamentului. Impactul bolii asupra calității vieții copiilor și familiei este dependent de alimentul responsabil, severitatea reacțiilor alergice din antecedente (un accident anafilactic crește la 94% riscul repetării acestuia, dar și anxietatea copilului și familiei), numărul alimentelor restricționate (influențează complianța la dieta de eliminare), existența altor comorbidități alergice (rinită alergică, astm bronșic, dermatită atopică) care necesită tratament specific concomitant, vârstă (7).

Pe fondul numeroaselor controverse privitoare la alimentația sugarului cu risc atopic sau alergii alimentare, există speranțe legate de descoperirea unor terapii medicamentoase eficiente și sigure, unele aflate deja în faza de studiu clinic (imunoterapie pentru vârstele mici, agenți anti-IgE, vaccinuri recombinante genetice, agoniști ai *Toll-like* receptorilor, chemokine și antagoniști ai receptorilor de chemokine). Aceste terapii vizează obținerea de

sensibilizării sau inducerea toleranței orale și reducerea riscului și severității reacțiilor alergice.

**Imunoterapia specifică alergenului** reprezintă singura modalitate de tratament în afecțiunile alergice mediate IgE. Aplicată în rinita alergică, astmul bronșic și alergii la venin de himenoptere, a fost urmată de rezultate încurajatoare: scăderea scorului simptomelor, valorii IgE serice specifice, eliberării de histamină din bazofile, producerii de citokine  $Th_2$ :  $IL_4$ ,  $TNF-\alpha$ , creșterea producerii de  $IFN-\gamma$  și  $IgG_4$  specifice (8).

În alergii alimentare, încercarea de inducere a toleranței orale pentru alune la începutul anilor 1990 a fost doar parțial încununată de succes și însoțită de efecte adverse inacceptabile (13,3-39%). Modificarea prin inginerie genetică a extractelor alergenicilor a permis reducerea cu 35-85% a legării alergenului de moleculele IgE ale pacientului (9) și sunt raportate rezultate încurajatoare (eficiență 75-86%) în unele studii recente (10).

Imunoterapia poate avea ca rezultat desensibilizarea sau obținerea toleranței orale permanente.

Statusul de **desensibilizare** se caracterizează prin obținerea toleranței la o anumită cantitate de alergen administrată după un protocol prestabilit și pierderea acestui efect dacă administrarea alergenului este întreruptă sau diminuată. Pierderea statusului de desensibilizare este favorizată de creșterea permeabilității intestinale prin efort fizic, gastroenterite virale sau prin dismicrobisme intestinale (cure de antibioterapie orală), stres etc.

**Toleranța orală permanentă** permite discontinuități în ingestia alergenului fără apariția simptomelor alergice. Acest status este corelat cu apariția limfocitelor T reglatoare și deviație imună  $Th_2$ . Factorul de transcripție  $FOXP_3$  este crucial pentru funcția limfocitelor Treg și menținerea toleranței periferice; mutațiile  $FOXP_3$  sunt responsabile de eșecul imunoterapiei specifice. *Selecția bolnavilor propuși pentru imunoterapie prin evaluare genetică specifică devine obligatorie.*

Nu se poate dovedi dependența toleranței orale de durata imunoterapiei specifice sau intervenția unor factori individuali încă neelucidați (11).

Reacțiile adverse pot fi locale sau sistemice, fiind favorizate de efort fizic, afecțiuni febrile intercurrente, administrarea dozei a jeun, coexistența astmului bronșic necontrolat. În general, acestea sunt ușoare/moderate, predominant localizate la nivel orofaringian (prurit, parestezii). Reacțiile adverse mai severe (urticarie/angioedem, wheezing, insuficiență respiratorie, edem laringian, greață și vărsături repetate, dureri abdominale) impun oprirea terapiei (12).

**TABELUL 1.** Terapii moderne în alergii alimentare (după 2)

Terapii alergen-specifice	Terapii nespecifice
<p><i>Stadiu clinic</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Imunoterapia (subcutanată, orală, sublinguală, epicutanată)</li> <li>• Dieta cu alimente preparate termic</li> <li>• Vaccinuri cu proteine alimentare recombinante modificate</li> </ul> <p><i>Stadiu preclinic</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Splenocite cuplate cu antigen</li> <li>• Imunoterapia peptidică</li> <li>• Imunoterapia ADN plasmidică</li> </ul>	<p><i>Stadiu clinic</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticorpi monoclonali umanizați anti-IgE</li> <li>• Anticorpi anti-<math>IL_5</math></li> <li>• <i>Trichuris suis ova</i></li> </ul> <p><i>Stadiu preclinic</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Agoniști Toll like receptori-9</li> <li>• <i>Lactococcus lactis</i> (<math>IL_{10}</math>, <math>IL_{12}</math>)</li> </ul>

Sunt eligibili pentru imunoterapie specifică copiii cu alergii alimentare persistente și cei cu risc de anafilaxie severă, grevate de mortalitate crescută, chiar în condițiile ingestiei accidentale în doze infime (nuci, alune, pește, fructe de mare). Riscul reacțiilor adverse este mai mare și eficiența mai redusă în alergiile persistente.

**Imunoterapia subcutanată** (ITSC) își exercită efectele imunosupresive prin stimularea celulelor Treg CD<sub>4</sub>CD<sub>25</sub>, producerea de IL<sub>10</sub> sau β-TGF (A), apoptoza limfocitelor Th<sub>2</sub> alergen-specifice, reducerea numărului de mastocite tisulare și nivelului seric de TNF α și IL-1β (8).

ITSC s-a dovedit eficientă în obținerea desensibilizării la pacienți alergici la alune cu antecedente de anafilaxie prin creșterea dozei tolerate de la 178 mg (aproximativ o jumătate de alună) la 2.805 g (circa nouă alune); procentul ridicat de reacții sistemice (39%) a dus la abandonarea metodei (13). Este în curs de cercetare folosirea peptidelor și proteinelor obținute prin inginerie genetică.

O alternativă a ITSC este **imunoterapia epicutanată** (ITEC) prin aplicarea unui plasture cutanat cu alergen solubil care este absorbit prin *stratum corneum* (14). Epidermul, epiteliu multistratificat, nevascularizat este supravegheat imunologic de keratinocite și celule Langerhans, acestea din urmă reprezentând o cale importantă pentru captarea antigenului și inducerea răspunsului celulelor T.

Studiile experimentale pe șoareci sensibilizați la alune au dat rezultate încurajatoare (15); în clinica umană, studiile sunt în desfășurare. Dupont (2010) a raportat creșterea toleranței pentru lapte la copiii (3 luni-15 ani) de la 1,7 ml/zi la 23,16 ml/zi prin ITEC într-un interval de 3 luni (16).

**Imunoterapia orală** presupune ingestia unei cantități foarte mici de aliment nemodificat sub formă de pudră sau înglobată într-un vehicul (de exemplu, suc de mere). Dozele se cresc progresiv pe parcursul mai multor săptămâni până la atingerea dozei de întreținere care se administrează timp de câteva luni sau ani. Doza-start este de ordinul miligramelor, iar doza de menținere – de ordinul gramelor. Prima încercare încununată de succes datează din anul 1908 și a avut ca subiect un băiat cu anafilaxie declanșată de ou (17). Rezultatele studiilor care au evaluat efectul imunoterapiei orale sunt încurajatoare; eficiența acesteia este 75-86% (18). Longo și colab au raportat obținerea desensibilizării pentru laptele de vacă în 90% din cazuri pe un lot de copii cu antecedente anafilactice: 37% au tolerat peste 250 ml și 53% au tolerat între 5 și 150 ml lapte de vacă după un an de tratament. Totuși, în 60% din cazuri s-au înregistrat efecte adverse care

au impus administrare de corticoizi oral (100% cazuri), epinefrină nebulizată (35% cazuri) sau intramuscular (6% cazuri) (19).

O alternativă la imunoterapia orală clasică este utilizarea alergenilor modificați termic. Studii clinice au obținut ingestie asimptomatică de ou și lapte preparat termic la copii care nu tolerau aceste alimente în stare crudă. Ingestia regulată a acestora a fost urmată de scăderea dimensiunii papulei la testarea cutanată alergologică, creșterea IgG<sub>4</sub>, celulelor Treg. alergen-specifice, suprimarea răspunsului IgE mediat al bazofilelor, scăderea numărului de epitopi care leagă IgE, sugerând că această metodă poate fi considerată o variantă naturală și sigură a imunoterapiei orale (20).

**Imunoterapia sublinguală** (ITSL), eficientă și sigură în alergii respiratorii pare o alternativă terapeutică atractivă și în alergiile alimentare. Presupune plasarea alimentului sub formă lichidă sublingual timp de aproximativ 2 minute, apoi înghițirea acestuia. Doza de inițiere este mult mai mare față de ITO, de ordinul microgramelor, iar doza de întreținere de ordinul miligramelor. Avantajul ITSL vs ITO este evitarea digestiei enzimatice gastrice a alergenului și procentul mai scăzut de reacții adverse întrucât mucoasa gastrică conține celule Langerhans, prezentatoare de antigen tolerogene și un număr redus de celule efectorii (12). Din 2003 când a fost raportată prima încercare de ITSL la un pacient cu anafilaxie la kiwi, s-au publicat numeroase studii referitoare la alergii la arahide, pișci, lapte și alune. Kim și colab au obținut desensibilizare pe un lot de 11 copii cu alergii la alune după șase luni de ITSL, doza tolerată fiind de 1.710 mg (21).

Progresele recente în domeniul biologiei moleculare au reușit secvențializarea, clonarea și purificarea **alergenilor alimentari recombinanți** sub formă de fragmente peptidice (8-16 aminoacizi) capabile să crească eficiența și siguranța imunoterapiei specifice. Au fost publicate rezultate favorabile în alergii la păr de pisică și venin de albine, alergii la alune, arahide (Arah1, Ara h2), ou (ovalbumină).

Deși rezultatele imunoterapiei par încurajatoare, sunt necesare studii randomizate pentru aprecierea exactă a eficienței și siguranței, pentru standardizarea tehnicii (extractele utilizate, protocolul de realizare, durată), pentru a stabili dacă ameliorarea clinică se datorează inducției toleranței orale sau desensibilizării.

#### „Vaccinuri“ recombinante modificate

Prin inginerie genetică s-au obținut peptide mici care conțin epitopi ai alergenilor majori, dar care au abilități reduse de legare încrucișată la IgE fixate pe receptorii bazofilelor și mastocitelor (peptidele cu

mai puțin de 30 de aminoacizi nu sunt capabile să lege IgE aflate pe celulele efectoare) (22). Aceste peptide păstrează beneficiul terapeutic, dar sunt mai puțin agresive în privința reacțiilor adverse pe care le poate determina imunoterapia specifică prin activarea unor celule participante la conflictul alergic. Sunt în studiu astfel de alergeni pentru mere (Mal d1), alune (Ara h1, Ara h2, Ara h3), lapte (cazeină), pește (parvalbumină), piersică (Pru p3) (22). Proteinele alimentare modificate pot fi cuplate cu adjuvanți bacterieni cum ar fi *Listeria monocytogenes* inactivată termic sau *E Coli* non-patogenic pentru a obține *switch*-ul fenotipic Th<sub>1</sub>(1). Este în curs de evaluare clinică un vaccin pentru administrare rectală (EMP-123) care conține trei proteine recombinante modificate (Ara h1, Ara h2, Ara h3) încapsulate cu *E Coli* (2).

#### **Anticorpui anti-IgE**

Legarea anticorpilor umanizați monoclonali la molecula de IgE împiedică cuplarea acestora la receptorii de mare afinitate FcεRI de pe suprafața mastocitelor și bazofilelor și la receptorii de afinitate redusă FcεRII de pe suprafața limfocitelor B, celulelor dendritice și celulelor epiteliale intestinale. Primul studiu referitor la utilizarea terapiei anti-IgE în alergia alimentară datează din 2003; administrarea subcutanată de anticorpi mIgG<sub>1</sub> anti-IgE, TNX-901 (Talizumab) în doze de 150, 300 sau 450 mg la interval de 4 săptămâni (4 doze) la un lot de 84 pacienți cu alergii la alune a permis creșterea dozei tolerate de alergen într-o manieră dependentă de doză, scăderea valorii IgE serice totale și pare o perspectivă terapeutică pentru diminuarea riscului de accidente alergice severe (22). Utilizarea omali-

zumabului în alergii la alune a permis obținerea toleranței orale (1 g după 24 săptămâni) în 44% dintre cazuri (2).

Sunt în desfășurare studii ale căror rezultate preliminare atestă că terapia anti-IgE urmată de imunoterapie orală permite obținerea mai rapidă a desensibilizării cu reacții adverse mai reduse decât imunoterapia singulară.

#### **Antichemokine și antireceptori pentru chemokine**

Administrarea intravenoasă a anticorpilor umanizați anti-IL<sub>5</sub> în gastroenterita eozinofilică a fost urmată de scăderea numărului de eozinofile circulante și tisulare, dar nu și de ameliorare clinică. Sunt în desfășurare studii multicentrice care evaluează siguranța și toleranța administrării în aceeași afecțiune a mepolizumabului (anticorp anti-IL<sub>5</sub>) cu eficiență clinică demonstrată în studiile pe adulți (23).

Administrarea de IL<sub>12</sub> recombinant, citokină care stimulează dezvoltarea celulelor Th<sub>1</sub> și inhibă *switch*-ul fenotipic Th<sub>2</sub> a fost urmată de scăderea eozinofilelor în ser și spută la pacienții astmatici; toxicitatea sistemică limitează aplicabilitatea practică (22).

În **concluzie**, posibilitățile de profilaxie ante- și postnatală a sensibilizării alimentare la copilul cu risc atopic sunt controversate; cunoștințele actuale privind dezvoltarea toleranței orale contrazic măsura clasică de evitare strictă a alergenului. ITS reprezintă o speranță de viitor în alergii alimentare persistente; bolnavii vor fi genotipați deoarece mutațiile FOXP<sub>3</sub> împiedică răspunsul favorabil al limfocitelor T reglatorii.