

Carlo Zanussi

**TRATTATO ITALIANO
DI ALLERGOLOGIA**

Volume II

SELECTA MEDICA

Prima Edizione 2002

©SELECTA MEDICA

By EDIZIONI SELECTA S.r.l.

viale Indipendenza, 27 - 27100 Pavia

Tel. 0382-539672. 0382-528923 Fax 0382-537450

e-mail: selectalibri@tiscalinet.it

Direttore Editoriale: Christian Sartorio

Capo Redattore: Barbara Sacchi

Progetto grafico e impaginazione: Studio Editalcomp - Pavia

Stampa: Nuova Panetto & Petrelli S.p.A. - Spoleto

*Nessuna parte del seguente volume può essere riprodotta
con mezzi meccanici e fotocopie senza il permesso scritto dell'Editore.*

Testo fotocomposto in caratteri New Baskerville, Souvenir, Futura, Avant Garde

*Gli Autori e l'Editore, dopo attenta lettura e rilettura del testo, disclinano ogni responsabilità
per eventuali omissioni ed errori contenuti nel presente volume.*

Per le voci bibliografiche ciascun Autore ha seguito un proprio criterio.

L'opera è stata realizzata con supporti elettronici

SONY



0382-539672. 0382-528923 Fax 0382-537450
selectalibri@tiscalinet.it

*L*a allergia al veleno di Imenotteri rappresenta un modello di risposta specifica IgE mediata ed insieme di reazioni a fattori ambientali imprevedibili: ne deriva la possibilità di reazioni anche molto gravi e spesso inattese. Un altro motivo di gravità è rappresentato dal fatto che l'allergene viene introdotto nell'organismo dell'ospite per via iniettoria: inoltre la quantità dell'allergene inoculato può essere molto elevata per punture multiple e il veleno stesso è un antigene molto potente. Le risposte al veleno di imenotteri possono essere di vario tipo come reazioni locali tipo fenomeno di Arthus, reazioni sistemiche di tipo anafilattico o malattia da siero e reazioni insolite come la sindrome nefrosica e quadri neurologici simili alla malattia di Guillain-Barré; queste possibilità devono essere note al medico per la prevenzione e il trattamento.

Il ruolo dei mastociti è illustrato anche dall'aumento delle triptasi; infatti le manifestazioni generali sono simili a quelle osservate nella mastociti. Un'altra particolarità è rappresentata dalla urgenza del trattamento e dalle istruzioni e consigli che l'allergologo deve dare al suo paziente per un corretto impiego della adrenalina e per la sensibilizzazione dei soggetti, per ragioni di lavoro più esposti, alla opportunità di sottoporsi alla desensibilizzazione: purtroppo questa pratica è ancora poco seguita ed i presidi sul territorio in grado di eseguirlo senza rischi troppo limitati.

Capitolo 36

L'ALLERGIA AL VELENO

DEGLI IMENOTTERI

*Guido Anna Pastorello**, *Cristoforo Incorvaia***, *Valerio Pravettoni**,
*Gianluca Marino**, *Marina Mauro****

Centro di Allergologia, Istituto di Medicina Interna, Università degli Studi - Milano

Unità di Allergologia/Reumatologia, Istituti Clinici di Perfezionamento - Milano

** Ospedale Sant'Anna - Como

PRESENTAZIONE

L'allergia al veleno degli Imenotteri sembrerebbe essere la più antica forma allergica storicamente riportata, dal momento che nella tomba del faraone egiziano Menes esiste un geroglifico che descrive la sua morte, avvenuta nel 2621 a.C. durante un viaggio fuori dall'Egitto, quasi immediatamente dopo essere stato punto da una vespa di grosse dimensioni.

In realtà, soltanto negli ultimi due decenni si è iniziato a studiare questa allergia in modo approfondito, valutandone gli aspetti epidemiologici, diagnostici e terapeutici. L'evento decisivo è stato rappresentato dalla dimostrazione, avvenuta nel 1978, che gli allergeni responsabili delle reazioni allergiche erano contenuti nel veleno stesso e non corpo degli insetti come fino ad allora si era ritenuto.

Tale studio, condotto dalla scuola allergologica di Baltimora dimostrò irrefutabilmente che, a fronte dell'elevata efficacia terapeutica della terapia desensibilizzante con veleno purificato, gli estratti di corpo intero fornivano risultati del tutto sovrapponibili a quelli di un placebo. Con l'utilizzazione del veleno purificato oggi disponiamo pertanto di procedure diagnostiche e terapeutiche completamente affidabili, anche se alcune problematiche dell'allergia al veleno degli Imenotteri devono ancora essere pienamente chiarite.

Genetica

L'allergia al veleno degli Imenotteri non viene generalmente classificata tra le malattie atopiche e non riconosce meccanismi ereditari. È quindi molto raro che reazioni alla puntura di Imenotteri interessino più componenti di una stessa famiglia, con l'eccezione degli apicoltori, nei quali peraltro l'apparente familiarità è legata all'ambiente, e specialmente alle particolari modalità di esposizione al veleno, che rendono lo sviluppo di sensibilizzazione più frequente rispetto alla popolazione generale (come si vedrà negli aspetti epidemiologici). Fattori genetici sembrano invece influenzare il pattern di risposta IgE ai diversi allergeni del veleno, che in alcuni casi si è associato a particolari aplotipi HLA. Ad esempio gli alleli HLA-DR4 e DQw3 si associano alla mancata produzione di IgE verso gli allergeni del veleno d'ape fosfolipasi A2 e melittina. Alcuni studi hanno riportato la presenza nei soggetti allergici agli Imenotteri di un deficit genetico del sistema renina-angiotensina, che influenzerebbe lo sviluppo di reazioni al veleno.

Incidenza/Prevalenza

L'incidenza di reazioni sistemiche alle punture di Imenotteri è stata valutata solo in pochi studi, in cui è risultata variare da un valore minimo di 0,35% a un massimo del 5%. Sono inoltre disponibili indagini sull'incidenza di reazioni gravi valutate presso reparti di P.S. in Italia

in Toscana, Marche e Veneto), valori da 1 a 4,4 casi per 100.000 no. I dati sulla prevalenza nella generale sono molto più numerosi valutazioni per numerosi paesi.enze di reazioni sistemiche alle iportate nella *tabella 1*, in cui si ne i dati siano piuttosto omoge-generalmente intorno al 3%, con paesi nordici, nei quali si osserva più bassa, che è giustificata dalla regione calda, in cui è massimo il ure di Imenotteri. La prevalenza issa in età pediatrica, risultando otti a distanza di 30 anni) inferiore ricerche hanno valutato anche nelle reazioni locali estese, che è namente variabile essendo com-nimo dell'1,5% e un massimo del

za di reazioni sistemiche negli olto più elevata e risulta compresa 35%. La particolare situazione di veleno con somministrazioni di oli ad intervallo irregolare sembra ttore favorente per la sensibilizza-gli apicoltori professionisti, che larmente quantità elevate di vele-o costantemente una tolleranza

evalente

interessata è quella media, con i di prevalenza nella 4^a e 5^a decade se le reazioni possono verificarsi a dall'infanzia all'età più avanzata 'interessamento di soggetti oltre i esso più colpito è quello maschile. li ciò non sembra esserci un ruolo

di fattori genetici o ormonali, ma semplicemen-te la maggiore esposizione dei maschi alle pun-ture, per la maggiore quantità di tempo passato all'aperto per attività sia lavorative sia di svago.

FATTORI DI RISCHIO

Aspetti entomologici

Gli Imenotteri costituiscono l'ordine più vasto di tutto il regno animale, ma solo le specie appartenenti al sottordine (o legione) degli aculeati, dotate caratteristicamente di aculeo o pungiglione, rivestono interesse allergologico, essendo in grado di inoculare un veleno che contiene potenti allergeni. In particolare, le famiglie degli *afidi*, dei *vespidi* e, in misura minore, dei *formicidi* sono quelle più frequentemente in causa nel provocare reazioni allergiche.

La tassonomia degli aculeati classifica numerose specie suddivise nelle tre famiglie già men-zionate (*tab. 2*). La famiglia degli *afidi* comprende i generi *Apis* e *Bombus*, mentre la fami-glia dei *vespidi* si suddivide in due sottofamiglie, denominate *vespini* e *polistini*. I *vespini* compren-dono i generi *Vespa*, *Vespula* e *Dolichovespula* e i *polistini* il genere *Polistes*. Infine nella famiglia dei *formicidi* (che tuttavia ha importanza quasi esclusivamente negli Stati Uniti) sono compresi i generi *Solenopsis* e *Pogonomyrmex*.

La morfologia degli aculeati è caratterizzata dalla presenza di numerosi segmenti corporei rivestiti da materiale duro chitinoso. Il torace è composto da tre segmenti, ognuno dei quali ha un paio di zampe mentre nel 2° e nel 3° seg-mento sono presenti le ali, tipicamente mem-branose, da cui deriva il nome dell'ordine (*Hymenoptera*: ali membranose). L'addome è composto da 10 segmenti, i primi dei quali con-

ORDINE

Imenotter

feriscono per i ve dell'add *polistini* menti d sente il ficazion uova (o nerante sottile e apposit; bulbo in te ghia viene pi un serb

TAB. 1 - PREVALENZA DI REAZIONI SISTEMICHE ALLE PUNTURE DI IMENOTTERI

ANNO	PAESE	POPOLAZIONE STUDIATA	PREVALENZA
1970	USA	Adolescenti	0,4-0,8%
1982	Australia	Generale	3,7%
1989	USA	Adulti	3,3%
1992	Francia	Generale	0,9-3,3%
1995	Svezia	Generale	1,5%
1997	Italia	Adulti	2,7%
1997	Grecia	Generale	3,1%
1998	Italia	Bambini	0,34%



Figura 1

TAB. 2 - TASSONOMIA DEGLI IMENOTTERI DI INTERESSE ALLERGOLOGICO

SUPERFAMIGLIA	FAMIGLIA	SOTTOFAMIGLIA	GENERE	SPECIE
Apoidea	Apidae	Apinae	Apis	A. mellifera A. africana, etc.
			Bombus	B. terrestris B. lapidarius, etc.
			Vespa	V. crabro V. orientalis
Vespoidea	Vespidae	Vespinae	Vespula	V. germanica V. vulgaris, etc.
			Dolichovespula	D. maculata D. saxonica, etc.
		Polistinae	Polistes	P. gallicus P. dominulus, etc.
Formicoidea	Myrmicidae	Myrmicinae	Solenopsis	S. invicta S. richteri P. rugosus, etc.

teristiche morfologiche distintive. Infatti nei *vespini* il tratto iniziale ha forma subconica, mentre nei *vespidi* è affusolata. Negli ultimi segmenti di sesso femminile è pregegnone, che rappresenta una modificazione dell'apparato per deporre le uova (il normale apparato per deporre le uova), trasformato in apparato vulgare. L'apparato comprende una parte ingrandita in grado di scorrere in una guaina, a sua volta collegata ad un muscolo che immette il contenuto di tre distinte ghiandole (la ghiandola acida, nella quale è contenuto il veleno, poi immagazzinato in un sacco venenifero), la ghiandola

basica e la ghiandola in cui viene prodotto il feromone d'allarme.

Il pungiglione, in condizioni normali, è represso nell'addome e viene estroflesso, per azione di alcuni muscoli, quando l'insetto si prepara alla puntura. Il pungiglione dei *vespidi* è solitamente completamente liscio (*fig. 1*) oppure con scarse seghettature e può quindi nella maggior parte dei casi essere estratto da un tessuto molle-elastico come la cute umana dopo la puntura. Diversamente, il pungiglione degli *apidi* è dotato di numerose seghettature (*fig. 2*) e non può essere estratto dopo la puntura senza che si verifichi una eviscerazione che comporta la morte dell'insetto.

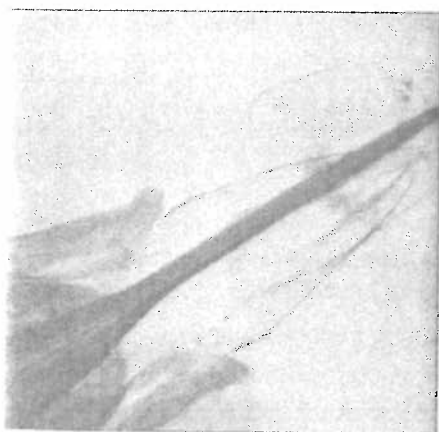


Figura 1 - Il pungiglione dei vespidi

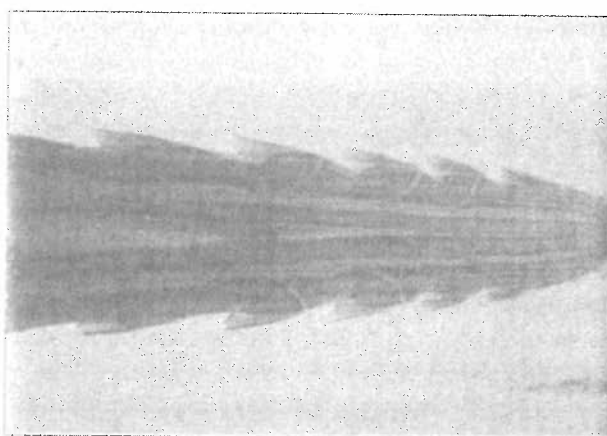


Figura 2 - Il pungiglione degli apidi

Come aspetto generale, gli *apidi* hanno il corpo piuttosto tozzo e ricoperto di peluria, di vari colori tra cui prevalgono il nero ed il bruno-rossastro (fig. 3). Il bombo è facilmente distinguibile dall'ape per le sue cospicue dimensioni. I *vespidi* hanno invece il corpo più slanciato e glabro, dotato di netto restringimento tra torace e addome, con livrea solitamente a strisce gialle e nere. Il calabrone (*Vespa crabro*) (fig. 4) è riconoscibile dalle grandi dimensioni e dal colore rossastro anziché nero, mentre la distinzione tra *Vespula* (fig. 5) e *Polistes* (fig. 6) è possibile, come abbiamo già visto, in base alla forma dell'addome.

Il comportamento delle diverse specie condiziona la loro aggressività, che rappresenta un fattore di ovvia importanza nel determinare reazioni allergiche. Gli Imenotteri, e in particolare *Apis mellifera*, sono insetti sociali le cui comunità complessamente organizzate formano una sorta di superorganismo nel quale i comportamenti dei singoli individui sono subordinati alle necessità della società cui appartengono. A tal fine gli insetti comunicano tra loro attraverso un linguaggio sia gestuale sia biochimico, che si manifesta mediante emissione di sostanze volatili, i feromoni, riconosciute dagli altri individui con

un meccanismo di tipo probabilmente simile a quello ormonale. Ad esempio il già citato feromone d'allarme viene emesso quando l'insetto punge e provoca l'accorrere sul luogo di altri insetti appartenenti alla stessa comunità che pungono a loro volta e liberano altro feromone d'allarme. Ciò spiega come un animale o un essere umano che venga riconosciuto come minaccia per la comunità possa essere punto da un numero anche molto elevato di api o vespe. L'aggressività appare inoltre condizionata da fattori genetici, dal momento che essa risulta molto variabile non solo tra diversi generi ma anche all'interno della specie.

Tra gli *Apidi*, il bombo è scarsamente aggressivo e punge solo se provocato, mentre l'ape presenta comportamenti aggressivi estremamente variabili anche tra diverse colonie. È nota l'esistenza di razze particolarmente aggressive quali l'*Apis mellifera adansonii* o ape africana e l'*Apis dorsata* dell'Indonesia, tuttavia queste razze hanno scarsa possibilità di attecchimento ai nostri climi, data l'incapacità di resistere alle rigide temperature invernali.

Tra le api, solo particolari individui, cui è affidato il compito di difendere la comunità da



Figura 3 - Apide

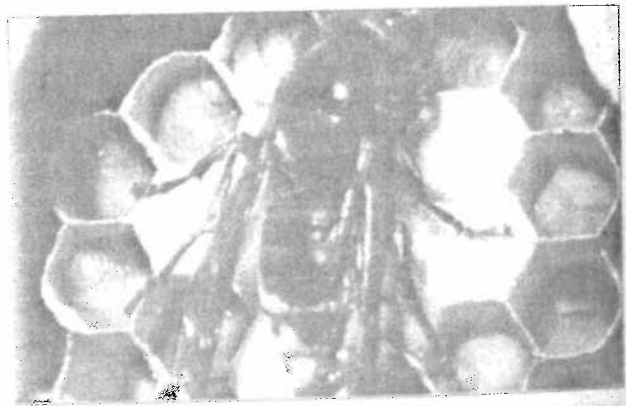


Figura 4 - Il calabrone

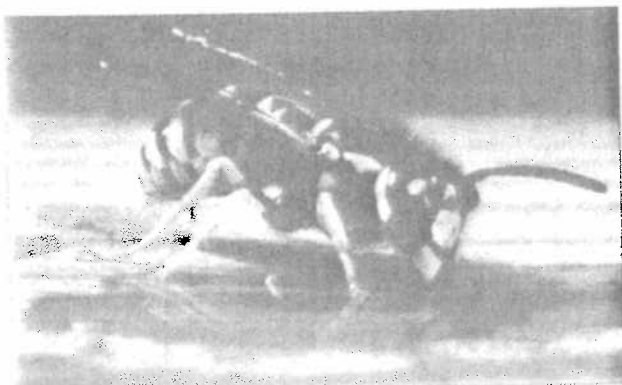


Figura 5 - Vespula

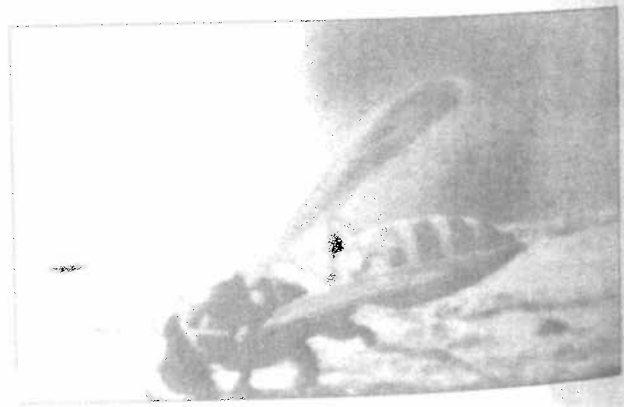


Figura 6 - Polistes

aggressioni esterne, sono predisposti alla puntura (che, nel caso gli aggressori siano animali o esseri umani, comporta la morte dell'ape a causa delle caratteristiche morfologiche riportate in precedenza). Tali individui (api guardiane) sono insetti ormai adulti, che hanno esaurito il loro compito di operaie all'interno dell'alveare e sono nella fase di vita in cui risulta massima la capacità di produrre il veleno. Nell'esercitare il loro compito, le api guardiane perlustrano determinate zone intorno all'alveare, come ad esempio i "corridoi di volo", la cui violazione da parte di altri esseri viventi viene riconosciuta come minaccia e provoca di conseguenza l'aggressione e la puntura.

Alcuni particolari fattori, quali i movimenti bruschi o i forti rumori (che provocano vibrazioni dell'aria) o ancora la pioggia o il vento aumentano l'aggressività delle api.

È infine da ricordare che, contrariamente ai *vespidi* le cui colonie si estinguono con la fine dell'estate, sopravvivendo soltanto isolati individui di sesso femminile già gravide (che fonderanno nuove comunità nella primavera successiva), le api continuano la loro attività anche nei mesi autunnali e invernali e, in giornate particolarmente miti, possono abbandonare l'alveare alla ricerca di cibo e, eventualmente, pungere.

Per quanto riguarda i *vespidi* i fattori che aumentano il rischio di punture sono rappresentati, oltre che dai già citati rumori e movimenti bruschi, da colori vivaci, odori pronuncia-

ti e dalla temperatura ambientale (le ore più calde dei giorni d'estate sono quelle che inducono la massima aggressività). È ovvia l'importanza di un disturbo direttamente arrecato al nido degli insetti. *Vespula* e *Vespa* edificano spesso i loro nidi, abitati da un gran numero di individui, direttamente dentro il terreno ed è quindi facilmente possibile distruggerli eseguendo lavori agricoli o semplicemente calpestarli camminando. In questi casi si possono ricevere numerose punture contemporanee da parte degli insetti inferociti. Invece il *Polistes* edifica i suoi nidi, solitamente piccoli e abitati da non più di un centinaio di individui, in luoghi elevati quali i rami degli alberi e le grondaie e risulta quindi meno facile entrarvi in contatto accidentale. Una caratteristica importante dei *vespidi* (ed in particolare della *Vespula*) è inoltre rappresentata dalla loro attitudine a nutrirsi, oltre che di frutta matura o altri liquidi zuccherini, anche di carni, dato che ciò li pone inevitabilmente in stretta relazione con gli esseri umani.

Tutti gli elementi riportati concorrono a delineare le norme di comportamento da consigliare ai soggetti con reazioni alle punture, riportate nella *tabella 3*.

Caratteristiche del veleno di Imenotteri

Il veleno degli Imenotteri contiene un'ampia serie di sostanze, solo alcune delle quali (in prevalenza ad alto peso molecolare) agiscono come allergeni, mentre la maggior parte dei compo-

TAB. 3 - PRECAUZIONI DA ADOTTARE DA PARTE DEI SOGGETTI ALLERGICI AL VELENO DI IMENOTTERI

- Non avvicinarsi a fiori o frutta matura.
- Evitare il giardinaggio oppure coprirsi il più possibile indossando cappello, guanti, pantaloni lunghi e camicie a manica lunga.
- Evitare di indossare abiti larghi e di colore molto vivace o nero; preferire il bianco o il color kaki.
- Evitare di usare profumi o altri prodotti dal profumo pronunciato (shampoo, creme solari, lacche per capelli).
- Non camminare mai scalzi.
- Se si mangia all'aperto non lasciare i cibi esposti; non bere bibite in lattina, nella quale gli insetti potrebbero entrare.
- Non avvicinarsi a luoghi in cui si nutrono gli animali.
- Se si praticano sport all'aria aperta essere molto cauti: il sudore e l'anidride carbonica prodotta con l'iperventilazione attirano gli imenotteri.
- In presenza di imenotteri evitare movimenti bruschi.
- Evitare di spostare tronchi d'albero abbattuti o ceppi: le vespe vi nidificano spesso.
- Tenere chiuse le finestre di casa durante il giorno o applicare delle zanzariere.
- Tenere ben chiuse le pattumiere.
- Viaggiando in auto tenere chiusi i finestrini, se si usa la moto indossare casco e guanti.
- Se ci sono nidi di imenotteri vicino a casa farli rimuovere da personale specializzato.

neniti, rappresentati da sostanze a basso peso molecolare, hanno effetto puramente tossico o irritante.

In realtà la funzione biologica del veleno è certamente offensiva, ma l'oggetto dell'offesa è principalmente rappresentato da nemici o prede naturali e soprattutto da altri artropodi, mentre l'uomo è un bersaglio del tutto casuale. In tale ottica si può comprendere come il ruolo più importante a scopo aggressivo debba essere attribuito proprio alle sostanze a basso peso molecolare, dotate di effetti prevalentemente neurotossici e quindi paralizzanti, in grado di ridurre all'impotenza la vittima dell'aggressione (anche allo scopo di cibarsene). Le sostanze ad alto peso molecolare, consistenti in enzimi, hanno invece la funzione di facilitare la penetrazione nei tessuti delle sostanze tossiche.

Nel soggetto umano tali ruoli biologici si invertono, dal momento che le sostanze tossiche sono responsabili di fenomeni secondari quali il dolore e il gonfiore in sede di puntura e possono esercitare un effetto realmente tossico solo in caso di punture estremamente numerose. Tale effetto tossico può risultare, comunque molto raramente, anche letale, a causa principalmente di insufficienza renale acuta provocata da emolisi e distruzione estesa di tessuti, ma una dose letale non può essere stabilita con sicurezza, potendo variare da centinaia a migliaia di punture. Ad esempio gli apicoltori professionisti possono tollerare senza alcun problema diverse centinaia di punture d'ape. Al contrario, nel soggetto allergico anche l'introduzione di bassissime quantità di proteine enzimatiche ad attività allergenica inoculate con una singola puntura può provocare una grave reazione sistemica potenzialmente fatale.

Negli ultimi anni si è acquisito un grado di conoscenza piuttosto completo sulla composizione del veleno di Imenotteri. Ciò è stato reso possibile dalla disponibilità di veleno puro, ottenibile con particolari tecniche. La più valida di queste consiste nell'elettrostimolazione, che consente di raccogliere elevate quantità di veleno senza sacrificare l'insetto.

Con tale tecnica, utilizzata soprattutto con le api, l'insetto viene indotto a pungere da una scossa elettrica ricevuta nel momento in cui si posa su un reticolato percorso da corrente alternata. La puntura viene effettuata attraverso una pellicola morbida di polietilene, dalla quale l'ape può ritrarre il pungiglione senza eviscerarsi, ed il veleno viene raccolto in un apposito contenitore

di vetro. Il fenomeno dell'emissione del feromone d'allarme fa sì che altre api accorrano in soccorso di quella che ha inviato il segnale di pericolo, ricevendo a loro volta scosse che inducono la puntura, con ulteriore richiamo di altre api. In tal modo è possibile, dopo essiccamento all'aria del veleno, che si presenta come polvere di colore giallo-bruno, raccoglierne quantità molto abbondanti e con elevato grado di purezza.

Per il veleno di *vespidi* si preferisce attualmente, anche se l'elettrostimolazione risulta praticabile, utilizzare il metodo della dissezione dell'insetto con rimozione dell'apparato venenifero ed estrazione del suo contenuto mediante immissione in tampone e centrifugazione.

Il veleno ottenuto con queste tecniche viene poi studiato in laboratorio al fine di stabilirne la composizione. Il materiale di partenza contiene approssimativamente per il 20-25% sostanze a basso peso molecolare, per il 50-60% peptidi e per il 15-30% proteine. Il contenuto quantitativo in meg della componente proteica e peptidica può essere misurato con il metodo di Lowry o con il biuretto, mentre la definizione delle singole sostanze è resa possibile dall'impiego in combinazione di tecniche elettroforetiche ed immunologiche. In particolare, tecniche quali l'elettroforesi su gel di poliacrilamide in dodecilsolfato di sodio (SDS-PAGE) permettono di separare le diverse frazioni in base al loro peso molecolare, mentre metodiche quali la radio-immuno-elettroforesi crociata (CRIF) o l'immunoblotting stabiliscono, mediante incubazione con il siero di soggetti allergici e il legame con gli anticorpi IgE specifici in esso contenuti, quali componenti agiscono come allergeni.

Meccanismi di sensibilizzazione al veleno

Il contatto con il veleno di Imenotteri, e quindi con gli allergeni in esso contenuti, è in grado di stimolare con notevole frequenza la sintesi di IgE specifiche. È stato dimostrato che dopo inoculazione di veleno d'ape soggetti negativi ai test allergologici con il veleno stesso sviluppavano un RAST positivo nel 62% dei casi. Le IgE così formate tendono a scomparire entro qualche mese ma, come è facilmente intuibile, se prima del loro declino si verifica una nuova puntura si riceve un ulteriore stimolo alla sintesi. Tale modello può giustificare l'alta frequenza di sensibilizzazione negli apicoltori, e soprattutto in quelli che ricevono poche punture all'anno (separate da un intervallo di pochi mesi), rispetto alla popolazione generale, nella quale le pun-

ture si verificano solitamente a distanza di anni. A conferma di ciò, uno studio italiano ha riportato che anche nella popolazione generale un intervallo di pochi mesi tra due punture dello stesso imenottero si associa a un rischio di reazione sistemica significativamente elevato.

Riguardo agli allergeni implicati, quello dominante nella sensibilizzazione al veleno d'ape è la fosfolipasi A2 (verso cui sono presenti IgE specifiche in più del 90% dei soggetti allergici), seguito da melittina (riconosciuto da circa il 50% dei soggetti), ialuronidasi, fosfatasi acida e antigene ad alto peso molecolare. Per i veleni di vespidi agiscono come allergeni maggiori fosfolipasi A e B, ialuronidasi, fosfatasi acida, antigene 5 (che solitamente è specie-specifico) e antigene ad alto peso molecolare, definito Vmac 3 perché identificato nel veleno di *Vespula maculifrons*. Esiste una notevole cross-reattività tra allergeni omologhi, che è particolarmente comune tra fosfolipasi e ialuronidasi dei diversi vespidi, ma che si estende in alcuni casi (quali ialuronidasi e antigene ad alto peso molecolare) anche al veleno d'ape. Ciò giustifica l'apparente plurisensibilizzazione osservata piuttosto spesso con i test allergologici.

Rischio di mortalità da punture di Imenotteri

La mortalità da punture di Imenotteri è stata valutata accuratamente, mediante analisi dei referti autoptici, solo negli Stati Uniti dove tre diverse indagini rispettivamente condotte negli anni '60, '70 e '80 hanno riportato un numero di decessi per anno corrispondente a circa 40. La morte si verifica per shock anafilattico o per asfissia da edema laringeo. In Europa i dati disponibili sono frammentari, e assenti per alcuni Paesi (tra cui l'Italia), delineando una mortalità di circa 20 casi/anno, che appare evidentemente sottostimata dato che la popolazione europea complessiva è numericamente superiore a quella degli Stati Uniti. Inoltre, alcuni studi hanno dimostrato che in circa il 20% dei soggetti deceduti nel periodo estivo per morte improvvisa di origine ignota erano rilevabili IgE specifiche per veleno di Imenotteri, suggerendo la possibilità che il decesso fosse causato da anafilassi in seguito a una puntura. Del resto, gli studi statunitensi avevano evidenziato che in più della metà dei casi mortali non si era a conoscenza di precedenti reazioni a punture di Imenotteri e quindi l'evento fatale era stato inatteso. I soggetti maggiormente a rischio di decesso sono quelli in età

avanzata, in cui sono spesso presenti cardiopatie anche misconosciute che non consentono il superamento, spontaneo o per terapia farmacologica, dello shock anafilattico. Una possibile concausa è il trattamento medico con beta-bloccanti di una cardiopatia o dell'ipertensione arteriosa, poiché tali farmaci si oppongono alla normale risposta adrenergica in corso di anafilassi. I soggetti giovani sono invece più predisposti alla risposta fisiologica allo stimolo anafilattico, ed eventi fatali nell'infanzia e adolescenza sono del tutto eccezionali.

QUADRI CLINICI

Le reazioni allergiche IgE-mediate al veleno di Imenotteri coinvolgono essenzialmente gli apparati cutaneo, digerente, respiratorio e cardiovascolare, mentre le reazioni definite come insolite, a meccanismo sconosciuto, possono avere come bersaglio anche il sistema nervoso, il sangue, il rene, le articolazioni.

Reazioni IgE-mediate

La più comune reazione alla puntura di un Imenottero è la cosiddetta reazione locale estesa, consistente in un edema loco-regionale intorno alla sede di puntura, le cui dimensioni minime, per distinguerlo da una normale reazione irritativa al veleno, richiedono un edema di almeno 8 cm di diametro. In realtà, nella maggior parte dei casi la reazione locale estesa è facilmente identificabile, soprattutto se riguarda un arto, in cui tende ad estendersi fino alla più vicina articolazione.

Le reazioni sistemiche vengono classificate secondo il metodo di Mueller, riportato nella *tabella 4*, proposto già nel 1966, ma tuttora utilizzato universalmente, a volte con lievi modifiche che tuttavia ne rispettano il concetto fondamentale, consistente nella gravità crescente in base al coinvolgimento della sola cute, dell'apparato digerente, di quello respiratorio e infine di quello cardiovascolare. I segni e sintomi della classificazione di Mueller, caratteristicamente immediati (cioè ad insorgenza entro un'ora, ma nella maggior parte dei casi entro mezz'ora), rappresentano l'espressione clinica dell'interessamento degli organi bersaglio della reazione IgE-mediata e in particolare degli effetti dei mediatori dell'ipersensibilità di tipo I, quali istamina e leucotrieni, liberati in seguito al legame

- CLASSIFICAZIONE DI MUELLER DELLE REAZIONI SISTEMICHE ALLE PUNTURE DI IMENOTTERI**SINTOMI**

Orticaria generalizzata, prurito, malessere, ansia.

I sintomi precedenti più almeno due dei seguenti: angioedema, vertigini, costrizione toracica, nausea, vomito, diarrea, algie addominali.

I sintomi precedenti più almeno due dei seguenti: dispnea (con sibili o stridore), secchezza delle fauci, disfagia, disartria, obnubilamento, angoscia profonda con senso di morte imminente.

I sintomi precedenti più almeno due dei seguenti: cianosi, ipotensione, collasso, perdita di coscienza, incontinenza sfinterica.

RAST non r
a ques
Alcuni
hanno
molto
della
test di
preser
positiv
a tutti
sempre
omole
e può
nica d
che in
Alc
hanno
te la p
la spe
non è
conse
anche
ta alle
la pu
mane
e le co
colare
te, si
(delir
docu
cutire
zioni

Diagnosi

Re
quello
ti affe
di vel
degra
plicat
esseri
(iden
gener
te di
corre
ticol
terap
tettiv
in se
con r

del veleno e IgE specifiche adese
ana di mastociti e basofili. Nelle rea-
eno di Imenotteri sembra esserci un
interessamento mastocitario, come
gli elevati livelli di triptasi (marker di
mastocitica) rilevati nel siero di sog-
nafilassi provocata da punture di

stimata nel 5-10%. Le reazioni insolite sono
imprevedibili e nella maggior parte dei casi
descritti sono rimaste isolate, ma non può essere
esclusa una loro ripetizione.

METODOLOGIA DIAGNOSTICA**Anamnesi**

I dati anamnestici permettono di delineare il
tipo di reazione presentata, il tempo di compar-
sa (elementi che indirizzano al riconoscimento
dei quadri clinici da meccanismo IgE-mediato)
e l'eventuale evoluzione delle manifestazioni
reattive in soggetti con più reazioni, ma hanno
scarso valore per l'identificazione della specie
di imenottero responsabile. Gli elementi di
morfologia elementare riportati negli aspetti
entomologici possono risultare utili nei soggetti
che hanno visto l'insetto (spesso la puntura è
improvvisa o si verifica in movimento e l'insetto
non viene notato), anche se il particolare di
maggiore importanza è rappresentato dalla per-
dita del pungiglione, che si verifica costante-
mente solo nell'ape e permette, se notato, di
accentrare i sospetti su tale specie. L'incertezza
dell'identificazione non permette di attribuire
pieno valore neppure alla apparente tolleranza
a una successiva puntura dopo un'iniziale rea-
zione.

Test diagnostici

Il test diagnostico di maggiore sensibilità è
rappresentato dalle cutireazioni con veleno
purificato, eseguite mediante un iniziale prick
test con la concentrazione di 100 mcg/ml e suc-
cessive intradermoreazioni, a distanza di 20
minuti, con le concentrazioni di 0.1 mcg/ml e 1
mcg/ml. Non si usano concentrazioni più eleva-
te per evitare risultati falsamente positivi da
effetto irritante del veleno. I test *in vitro* tipo

solite

ramente la puntura di un Imenotte-
ta quadri clinici, quasi sempre di tipo
da interessamento di organi solita-
i coinvolti nelle reazioni immediate.
lescritti quadri neurologici, con infar-
, nevriti cerebrali o periferiche, poli-
elite tipo Guillain-Barré, quadri da
t siero con artralgie, vasculite, porpo-
citopenica, anemia emolitica, e infine
di da glomerulonefrite o da sindrome
I meccanismi in opera in tali reazioni
stati identificati, anche per la mancata
tà di un numero sufficiente di casi
studiare adeguatamente le reazioni.

irale delle reazioni

ia naturale dell'allergia al veleno di
i prevede la possibilità che dopo una
sistemica si instauri una tolleranza
al veleno. Tale fenomeno si verifica
ite in circa il 50% dei casi ma è
o dal tipo di reazione presentata: in
d interessamento solo cutaneo (ortica-
babilità che si sviluppi tolleranza spon-
successive punture corrisponde all'80-
95% in età pediatrica), mentre nelle
gravi con shock o edema laringeo tale
à scende al 20-30%. Le reazioni locali
mo una netta tendenza a ripetersi e la
tà di evoluzione verso reazioni sistemi-
uccessive punture viene generalmente

meno sensibili delle cutireazioni e pertanto quindi una reale alternativa che devono sempre essere eseguite. Le più recenti, quali il CAP System, rivelano in alcuni studi una sensibilità elevata che è andata però a scapito di specificità. Un problema particolare dei test con veleno di Imenotteri è rappresentato dalla frequente osservazione di plurisensibilità di vespidi o anche, più di rado, di altri testati. Tale fenomeno è quasi sempre dovuto a cross-reattività tra allergeni. Un esempio: ialuronidasi, fosfatasi, etc. deve essere propriamente analizzato con la tecnica del RAST o del CAP System, per accertare il veleno realmente in causa. In conclusione, soprattutto quella olandese, è il test diagnostico di riferimento con l'insetto vivo, utilizzando la tecnica modificata dai test, ma tale procedura è formalmente ammessa dai documenti di riferimento per la sua potenziale pericolosità e per la imperfetta riproducibilità, dovute alla incostanza di veleno emesse con il tempo (soprattutto di vespidi) in caso di contatto con l'insetto. Quindi la diagnosi richiede decisioni terapeutiche, in particolare la decisione sulla terapia desensibilizzante o sul quadro clinico della reazione (diagnosi dall'anamnesi e eventualmente da un'indagine medica) e sui risultati delle prove, che identificano i soggetti con reazioni mediate.

Differenziale

Le reazioni sistemiche del tutto sovrapponibili a quelle mediate possono verificarsi in soggetti con mastocitosi, nei quali l'inoculazione di veleno agisce come stimolo aspecifico per la liberazione di istamina mastocitaria. Il problema è il fatto che in questi soggetti possono essere presenti IgE specifiche per il veleno di vespidi nel 20-30% della popolazione, che quindi può essere erroneamente diagnosticata una reazione IgE-mediata. La individuazione di questi pazienti è parte importante poiché l'eventuale trattamento desensibilizzante può non risultare proficuo come dimostrato da due casi di decesso a puntura di imenotteri in soggetti con mastocitosi sottoposti a tale trattamento.

CRITERI DI TRATTAMENTO

Terapia farmacologica delle reazioni

Il trattamento farmacologico da adottare si differenzia in base ai quadri clinici delle reazioni: reazioni di tipo locale esteso o di tipo sistemico di grado lieve-moderato (1° e 2° grado di Mueller) richiedono la somministrazione di antiistaminici e corticosteroidi per os o eventualmente per via parenterale, mentre in reazioni gravi con edema laringeo o con shock anafilattico (3° e 4° grado di Mueller) deve essere utilizzata l'adrenalina, unico farmaco in grado di contrastare gli effetti sugli organi bersaglio della massiva liberazione di mediatori. In particolare è determinante la capacità immediata di indurre il rilasciamento della muscolatura liscia e la vasocostrizione, che si oppongono agli effetti respiratori e cardiovascolari della reazione allergica. In ambiente ospedaliero sono utilizzabili preparazioni di adrenalina in fiale da 1 ml a diluizione 1:1000 e 1:10.000; le prime sono da somministrare sottocute o intramuscolo, con una dose iniziale di 0,3 ml da ripetere fino a normalizzazione dei valori pressori e della respirazione, le seconde sono per uso endovenoso in fleboclisi continua regolando la velocità del flusso secondo la necessità. Sono inoltre disponibili autoiniettori di adrenalina da utilizzare da parte del soggetto allergico, in preparazioni per adulti (Fast-Jekt®, 0.33 mg) e per bambini (Fast-Jekt Junior®, 0.165 mg).

Terapia desensibilizzante specifica

La terapia desensibilizzante o immunoterapia specifica è un trattamento preventivo di grande valore, avendo la capacità di prevenire le reazioni fatali in tutti i soggetti trattati (non sono descritti eventi mortali in pazienti correttamente ammessi al trattamento) e di ridurre il rischio di reazioni sistemiche di qualsiasi tipo a circa il 5-10%. La tabella 5 riporta una serie di studi che hanno dimostrato l'efficacia clinica della terapia desensibilizzante. Non è tuttavia un trattamento di routine e devono essere attentamente valutati nel singolo paziente i diversi aspetti rappresentati da criteri di ammissione, schemi di attuazione e durata del trattamento. Esiste inoltre l'aspetto scientifico che attiene allo studio dei meccanismi d'azione dell'immunoterapia specifica e che si riflette nella

TAB. 5 - EFFICACIA CLINICA DELL'ITS CON VELENO DI IMENOTTERI

AUTORE	VELENO UTILIZZATO	METODO DI VALUTAZIONE	% DI SUCCESSO
Abkiewicz	Ape	P.N.	100%
Gillman	Ape	T.P.	78%
Müller	Ape	P.N.	82%
Urbanek	Ape	T.P.	100%
Pastorello	Ape e vespidi	P.N.	92%
Peppe	Ape e vespidi	P.N.	86%
Chipps	Prevalentemente vespidi	T.P.	98%
Clayton	Prevalentemente vespidi	P.N.	92%
Golden	Prevalentemente vespidi	T.P.	97%
Nataf	Prevalentemente vespidi	T.P.	100%
Reisman	Prevalentemente vespidi	P.N.	96%
Schuberth	Prevalentemente vespidi	P.N.	97%
Malling	Vespidi	T.P.	100%
Mosbech	Vespidi	T.P.	100%
Müller	Vespidi	P.N.	92%

P.N.: puntura naturale; T.P.: test di provocazione

proposizione di criteri di monitoraggio immunologico del trattamento.

Criteri di ammissione

Gli attuali criteri di ammissione alla terapia desensibilizzante si basano sulla conoscenza della storia naturale dell'allergia, già riportata in precedenza, e prevedono l'esclusione (data la prognosi molto favorevole) dei soggetti di qualsiasi età con reazioni locali estese e dei bambini con reazioni cutanee, mentre negli adulti con reazioni cutanee si tende a trattare solo i soggetti a rischio di punture multiple (apicoltori, agricoltori, etc.). L'altro criterio di ammissione fondamentale è rappresentato dalla positività dei test diagnostici, che è essenziale sia per dimostrare la natura IgE-mediata della reazione (unica a potersi giovare della desensibilizzazione) sia per identificare, tra i diversi Imenotteri potenzialmente coinvolti, quello realmente responsabile.

Schemi di attuazione

La terapia desensibilizzante può essere eseguita con un'ampia serie di schemi, riconducibili peraltro ad alcune tipologie fondamentali: convenzionale, "rush", "rush modificato" e "clustered".

Gli schemi convenzionali sono simili a quelli utilizzati per la terapia desensibilizzante con

allergeni inalanti e prevedono la somministrazione di dosaggi crescenti a intervallo settimanale, richiedendo un periodo di tempo da 12 a 15 settimane per raggiungere la dose di mantenimento, generalmente rappresentata da 100 mcg di veleno (eventualmente aumentabile a 200 mcg nei soggetti molto esposti alle punture come gli apicoltori).

Gli schemi clustered si basano sulla somministrazione di dosi multiple (generalmente 3-4) in poche sedute di trattamento a intervallo di 7-14 giorni e consentono di raggiungere la dose di mantenimento in un tempo più breve rispetto agli schemi convenzionali.

Con gli schemi rush la dose di mantenimento viene raggiunta molto rapidamente, dato che le dosi crescenti di veleno vengono somministrate continuamente a intervallo di 1-2 ore (ciò richiede peraltro l'ospedalizzazione dei pazienti). Gli schemi rush più comunemente utilizzati hanno una durata di 3-4 giorni, tuttavia sono disponibili schemi molto veloci (i cosiddetti "ultra-rush") che consentono il completamento della fase iniziale di trattamento in poche ore. Infine, gli schemi "rush modificati" uniscono a una prima seduta di tipo rush successivi incrementi settimanali di tipo convenzionale. La tabella 6 riporta gli schemi più comunemente utilizzati.

La scelta dello schema di attuazione è guida-

B. 6 - DOSI DI VELENO SOMMINISTRATE CON SCHEMI DI TRATTAMENTO DIVERSI DA QUELLO CONVENZIONALE

RNO	RUSH	RUSH MODIFICATO	ULTRARUSH	CLUSTER
	0.01-0.1-1-2 mcg	0.01-0.1-1-3 mcg	1-3-6-15-25-50 mcg	0.01-0.1-1-5-10-20 mcg
	4-8-10-20 mcg			
	40-60 mcg			
	50-50 mcg			
		5-5 mcg	50-50 mcg	30-30-30 mcg
	50-50 mcg	10-10 mcg		50-50 mcg
		20-20 mcg	50-50 mcg	
		35-35 mcg		50-50 mcg
	50-50 mcg	50-50 mcg		
			50-50 mcg	
		50-50 mcg		50-50 mcg

non tanto dall'efficacia clinica, che è sovrapponibile per tutti gli schemi, ma dalla tollerabilità e dal periodo dell'anno in cui si inizia la terapia desensibilizzante. Infatti, nel caso di pazienti in cui la diagnosi viene effettuata oltre la primavera, è necessario ricorrere a schemi sufficientemente rapidi da consentire l'immunizzazione del paziente prima della stagione estiva, che si associa al massimo rischio di punture.

Tollerabilità

La sicurezza generale della terapia desensibilizzante con veleno di Imenotteri è elevata, non essendo mai state riportate, contrariamente al trattamento con allergeni inalanti, reazioni fatali: correlandosi a una frequenza di reazioni emiciche (la maggior parte delle quali sono di tipo cutaneo e quindi non pericolose) generalmente inferiore al 10%. Non esistono differenze significative nella frequenza di reazioni tra i diversi schemi di trattamento, tuttavia deve essere considerato un elemento che influenza l'elemento da adottare: il tipo di veleno da utilizzare. È stato riportato più volte che il veleno d'ape si associa a una frequenza di reazioni molto più elevata rispetto al veleno di vespidi e quindi è consigliabile utilizzare con il veleno d'ape schemi sufficientemente veloci, in cui la somma delle dosi somministrate in poche ore può comportare l'insorgenza di reazioni anche gravi. Secondo alcuni Autori nei pazienti da trattare con veleno d'ape è consigliabile effettuare una premedicazione con antiistaminici, che prevenendo le reazioni si assocerebbero anche a un miglior esito della terapia desensibilizzante.

Durata ideale del trattamento

Quando venne introdotta la terapia desensibilizzante con veleno purificato si dava per scontato che, dato il suo ruolo di prevenzione da reazioni potenzialmente fatali, dovesse essere condotta vita natural durante. In realtà, la sospensione spontanea del trattamento da parte di quote non trascurabili di pazienti già dopo alcuni anni aveva condotto alle prime osservazioni sulla possibilità di limitare nel tempo la durata della terapia desensibilizzante. Al contempo, lo studio dell'evoluzione dei parametri immunologici nei soggetti con interruzione spontanea del trattamento suggerì la possibile utilizzazione come criterio di interruzione della negativizzazione dei test diagnostici. Attualmente, i dati disponibili, per quanto riferiti a più di 20 anni di impiego della terapia desensibilizzante, non hanno consentito di raggiungere conclusioni definitive, dato che anche la negativizzazione delle cutireazioni, che indica una completa perdita di sensibilità agli allergeni del veleno e sembrerebbe costituire quindi un parametro ideale, non è in grado di prevedere nel singolo paziente la tolleranza o meno alle punture dell'insetto responsabile dopo interruzione del trattamento. In ogni caso, tale parametro si realizza piuttosto raramente se non a lungo termine e quindi il criterio maggiormente utilizzato è costituito da una durata di 5 anni di trattamento, che si associa in oltre il 90% dei soggetti trattati ad una permanenza prolungata dello stato di tolleranza alle punture. Il residuo 10% dimostra invece a distanza variabile dall'interruzione di sviluppare una risensibilizzazione, manifestando nuove reazioni allergiche

BIBLIOGRAFIA

- Barnard JH. Studies of 400 Hymenoptera sting deaths in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 1973; 52: 259-65.
- Golden DBK, et al. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med* 1978; 299: 157-62.
- Golden DBK, et al. Epidemiology of insect venom sensitivity. *JAMA* 1989; 262: 240-44.
- Golden DBK, et al. Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:385-90.
- Golden DBK, Marsh DG, Freidhoff LR, et al. Natural history of Hymenoptera venom sensitivity in adults. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100: 760-6.
- Lerch E, et al. Long-term protection after stopping venom immunotherapy: results of re-stings in 200 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 606-12.
- Lockey RF, et al. The Hymenoptera venom study, III. Safety of venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 775-80.
- McHugh SM, et al. Bee venom immunotherapy induces a shift in cytokine responses from a TH-2 to a TH-1 dominant pattern: comparison of rush and conventional immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 25: 828,1995.
- Mueller HL. Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J Asthma Res* 1966; 3:331-33.
- Müller UR, et al. Position paper: immunotherapy with hymenoptera venoms. *Allergy* 1993; 48 (suppl. 4).
- Müller UR, et al. Premedication with antihistamines may enhance efficacy of specific-allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 81-86.
- Müller UR. Hymenoptera venom hypersensitivity: an update. *Clin Exp Allergy* 1998; 28:4-6.
- Müller UR. Insect sting allergy. Clinical picture, diagnosis and treatment. Stuttgart, Gustav Fischer Verlag, 1990.
- Nall TM. Analysis of 677 deaths certificates and 168 autopsies of stinging insect deaths. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 207-12.
- Reisman RE. Natural history of insect sting allergy: relationship of severity of symptoms of initial sting anaphylaxis to re-sting reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 335-40.
- Van der Linden PWG, et al. Insect-sting challenge in 324 subjects with a previous anaphylactic reaction: current criteria do not predict the occurrence and severity of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94:151-9.

Contributi italiani significativi

- Pastorello EA, Incorvaia C, Vassellatti D, et al. IgG subclass antibody response to Hymenoptera venom. *NER Allergy Proc* 1987; 8(6): 373-441.
- Pastorello EA, Incorvaia C, Qualizza RM, et al. Valutazione dell'efficacia clinica e della tollerabilità dell'immunoterapia specifica con veleno di imenotteri. *Folia Allergol Immunol Clin* 1988; 35: 245-252.
- Pastorello EA, Incorvaia C, Pravettoni V, et al. L'allergia al veleno di insetti. *Prospettive in Pediatria*, 1991; 21: 25-29.
- Gruppo di studio sull'allergia al veleno di imenotteri (coordinatore Pastorello EA). L'immunoterapia specifica con veleno di imenotteri: studio multicentrico sull'efficacia clinica, sicurezza e durata adeguata del trattamento. *Giorn It Allergol Immunol Clin*, 1993; 3: 295-301.
- Incorvaia C, Mauro M, Manduca N, et al. Un nuovo schema di immunoterapia accelerata per soggetti allergici al veleno di imenotteri. *L'Internista*, 1994; 2: 109-114.
- Pucci S, Antonicelli L, Bilò MB, et al. Shortness of interval between two stings as a risk factor for developing Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 1994; 49: 894-98.
- Incorvaia C, Pravettoni M, Mauro M, et al. Diagnosis and monitoring of Hymenoptera venom allergy: clinical aspects and new tools. *Int J Immunopathol Pharmacol* 1997; 10 (2): 165-168.
- Incorvaia C, Mauro M, Pastorello EA. Hymenoptera stings in conscripts. *Allergy* 1997; 52: 680-681.
- Gruppo di studio sull'allergia al veleno di imenotteri (coordinatore Pastorello EA). L'allergia al veleno di imenotteri. *Giorn It Allergol Immunol Clin* 1997; 7: 121-36.
- Incorvaia C, Pucci S, Pastorello EA. Clinical aspects of Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 1999; 54: 50-52.

alle punture. Alcuni studi hanno individuato alcuni fattori di rischio per la risensibilizzazione, costituiti dalla incompleta protezione dalle punture durante il trattamento (che si verifica più facilmente nei soggetti con reazioni pre-trattamento di particolare gravità) e dalla comparsa di reazioni avverse alla terapia desensibilizzante. In pazienti con queste caratteristiche è consigliabile non interrompere il trattamento. La più recente analisi della casistica dell'Ospedale Johns Hopkins di Baltimora ha inoltre portato ad una osservazione sorprendente: dopo 15 anni dall'interruzione della terapia desensibilizzante la frequenza di reazioni alle punture di imenotteri in soggetti trattati è sovrapponibile a quella di soggetti non trattati dopo analogo periodo di tempo, corrispondendo a circa il 16%. È quindi giustificato, se si vuole mantenere con certezza l'effetto protettivo nei pazienti con reazioni di particolare gravità, proseguire indefinitamente la terapia desensibilizzante prolungando eventualmente gli intervalli di somministrazione della dose di mantenimento per favorire la compliance dei pazienti.

Meccanismo d'azione

La terapia desensibilizzante con veleno di Imenotteri si presta in particolar modo all'ipotesico meccanismo d'azione degli anticorpi "bloccanti", secondo il quale la formazione, indotta dal trattamento, di elevati livelli di anticorpi di isotipo IgG porterebbe ad un legame di tali anticorpi con gli allergeni specifici, impedendo che questi interagiscano con gli anticorpi IgE e bloccando quindi fin dal suo inizio la reazione IgE-mediata. Tuttavia, questo meccanismo non ha mai potuto essere dimostrato in modo inconfutabile e anche l'identificazione di alcuni cut-off, rappresentati da una quantità assoluta di IgG specifiche per il veleno rispettivamente corrispondente a 5 mcg/ml in un primo studio e in

seguito a 3 mcg/ml, non si è associata a una soddisfacente capacità predittiva. Infatti, se la quasi totalità dei pazienti con livelli di IgG specifiche superiori al cut-off risultava in questi studi protetta dalle punture dell'insetto responsabile solo una piccola minoranza dei soggetti con livelli di IgG inferiori al cut-off (16% nello studio con cut-off di 3 mcg/ml) presentava realmente reazioni sistemiche alla puntura. Un simile valore predittivo non è quindi in grado di dimostrare l'effettiva operatività del meccanismo d'azione degli anticorpi bloccanti. Altri studi hanno valutato le singole sottoclassi IgG, e in particolare gli isotipi IgG1 e IgG4 che sono principalmente coinvolti nella risposta immune al veleno di Imenotteri, ma anche in questo caso non è stato possibile ottenere delle evidenze su un loro ruolo protettivo.

Negli ultimi anni il meccanismo d'azione è stato investigato con un modello diverso, rappresentato dalle sottopopolazioni dei linfociti T helper. In particolare, la recente dimostrazione che il fenotipo linfocitario Th2 si associa alle risposte immunitarie verso gli allergeni mentre il fenotipo Th1 si associa alle risposte verso le noxae infettive ma alla tolleranza verso gli allergeni ha fornito una chiave interpretativa più adeguata rispetto alla semplice misurazione di anticorpi specifici. Analogamente a quanto già dimostrato per la terapia desensibilizzante con allergeni inalanti, anche il trattamento con veleno di Imenotteri è in grado di indurre, come riportato da un'ampia serie di studi, la deviazione dell'assetto dei linfociti Th dal tipo Th2 al tipo Th1 e quindi di orientare il pattern di produzione citochinica verso la tolleranza all'allergene. Alcuni studi hanno riportato correlazioni tra switch citochinico e tolleranza al veleno verificata mediante puntura provocata dell'insetto responsabile, ma il numero di soggetti valutati è ancora piuttosto limitato per trarre conclusioni definitive.