

Protocollo di studio:

Agopuntura e fermenti lattici versus immunoterapia specifica, nella gestione di pazienti con allergie respiratorie

"Non fare affatto è peggio di fare male, questa è una delle più antiche sentenze"
Eschilo

A cura di Carlo Di Stanislao

Premessa

Alcuni studi dimostrerebbero che la flora intestinale influenzerebbe l'indirizzo atopico. Difatti Sepp e collaboratori (1997) ipotizzano che la presenza di lactobacilli prevarrebbe in popolazioni di bambini a bassa prevalenza di allergopatie, al contrario in popolazioni di bambini atopici si verificherebbe una minore prevalenza di lactobacilli e una maggiore prevalenza di clostridi (Bjorksten e coll. 1999). Sulla base di queste osservazioni è stato ipotizzato che una flora intestinale ad alto contenuto di lactobacilli possa prevenire una sensibilizzazione di tipo allergico, anche verso allergeni da inalazione (Sepp, 1997).

I lactobacilli, in vitro, si dimostrano essere potenti stimolatori della produzione di IL-12, che indirizza la risposta immune verso il tipo funzionale Th2 (Hessle, 1999; Shida, 1998). È stato ipotizzato che, modificando la flora intestinale a favore dei lactobacilli si possa produrre una modificazione dell'assetto immunitario e citochimico dell'organismo umano in direzione TH1, riducendo la produzione di IgE (Bjorksten, 1999). Questo risultato si potrebbe ottenere con alcune diete o con la somministrazione per os di alcuni ceppi di lactobacilli (Ouweland, 1999; Kirjavainen, 1999).

Pertanto possiamo affermare che la ritardata maturazione della risposta immune costituisce un fattore responsabile dell'incremento delle allergie e dell'asma. L'ipotesi, suffragata da evidenze clinico-epidemiologiche e immunopatologiche, fornisce le basi teoriche per una strategia di prevenzione primaria delle allergie, fondata su una precoce stimolazione della maturazione Th1, impiegando stimoli "fisiologici", che mimino le condizioni presenti nei paesi sottosviluppati, senza ovviamente i rischi infettivi.

La flora enterica dei bambini allergici presenta una preponderanza di certi batteri (Clostridia) a scapito di altri (Lactobacilli), per cui una soluzione sta nel sostituire una specie colonizzante con un'altra "protettiva". Questo ceppo batterico deve però garantire a livello enterico una "pressione continua" sul sistema immunitario, una stimolazione microbica di tipo diversificato, persistente e rinnovata, nei confronti del GALT e dei linfonodi drenanti, finalizzata al riequilibrio della polarizzazione linfocitaria in senso Th1 e in accordo con l'"igiene hypothesis". Il rationale sull'utilizzo dei probiotici ai fini della prevenzione e al trattamento delle malattie allergiche si basa su alcuni dati di base.

In primo luogo sulla base della nota "igiene hypothesis" che tenta di spiegare l'aumento delle allergie nel mondo come conseguenza di una ridotta esposizione a microbi durante la prima infanzia.

In secondo luogo è stato dimostrato che specifici ceppi di probiotici sono in grado di indurre un riequilibrio della polarizzazione delle cellule T in senso Th1.

In terzo luogo è noto che la tolleranza orale si acquisisce nel tempo, permettendo all'organismo di sviluppare una risposta flogistica verso antigeni intraluminari.

È stato osservato che i probiotici promuovono una più rapida induzione dei meccanismi di tolleranza, inviando segnali maturativi per le funzioni di barriera mucosale. Infine una delle caratteristiche principali della risposta infiammatoria nei confronti degli antigeni è rappresentata dalla produzione di citochine proinfiammatorie. Alcuni ceppi di probiotici sono in grado di modulare il rilascio di citochine proinfiammatorie e antinfiammatorie, (riduzione di IL4 e incremento di IL10), inducendo un miglioramento della funzione intestinale. Inoltre, la presenza di un processo infiammatorio enterico è di per se stessa causa di uno squilibrio della microflora, creando così un circolo vizioso. Pertanto l'apporto di probiotici esogeni ristabilisce un equilibrio enterico.

In definitiva, gli obiettivi dell'impiego dei probiotici in allergologia sono:

- valutare la possibilità di intervenire a livello delle varie fasi della storia naturale della reazione allergica;

- ridurre il rischio di sviluppare manifestazioni allergiche;
- controllare i sintomi delle allergopatie.

Esistono ad oggi diversi studi clinici controllati, che hanno dimostrato una efficacia clinica in alcune malattie allergiche (Isolauro, 1999). La maggior parte, riguardanti l'impiego di probiotici nelle reazioni IgE-mediate, sono stati condotti da autori finlandesi che hanno dimostrato una significativa efficacia terapeutica nel trattamento della dermatite atopica e dell'allergia alimentare in età pediatrica (Isolauro, 2001; 2000).

È stata anche descritta la capacità preventiva dei probiotici nei confronti dell'insorgenza di manifestazioni precoci di allergia in bambini a elevato rischio di sviluppare allergie.

Si è dimostrato un effetto preventivo di un trattamento con *Lactobacillus*. Questo veniva somministrato alla madre 2-4 settimane prima del parto e poi o alla madre se allattava o al lattante direttamente, per 6 mesi. L'effetto si protrae almeno fino a due anni di età (Kalliomaki, 2001).

I risultati dello studio dimostravano che la frequenza della dermatite atopica nel gruppo di bambini trattati era dimezzata rispetto al gruppo di controllo. Basandosi sulla definizione del ricercatore inglese Fuller (1989): "il probiotico è un microrganismo vivente che esercita un effetto positivo sulla salute dell'ospite con il risultato di rafforzare l'ecosistema intestinale".

Tra le varie definizioni proposte, quella che risulta essere la più accettata è quella di Guarner e Schaafsma (1998). "Il probiotico è un supplemento dietetico a base di microbi vivi, che, quando assunto in quantità adeguata, conferisce un effetto benefico all'organismo ospite, migliorando l'equilibrio microbico intestinale".

Gli antenati dei probiotici furono oggetto di interesse e di studio da parte di E. Metchnikoff (1845-1916) figura di rilievo in ambito scientifico che nel 1882 lasciò il suo paese natale l'Ucraina, per raggiungere Parigi, lavorando presso l'Istituto Pasteur, dove condusse i suoi studi sul latte fermentato, evidenziando l'azione positiva di questo prodotto sulla flora intestinale. Metchnikoff studiò la vita e le abitudini alimentari dei pastori caucasici, scoprendo quanto fosse largamente consumato il latte fermentato nella loro abituale alimentazione, il suo interesse era quello di scoprire i benefici di questi prodotti sulla salute umana.

L'uso protratto di probiotici fornisce un ottimo profilo di sicurezza. L'assunzione frequente di yogurt non ha mai causato eventi avversi.

Un'analisi accurata di 143 trial condotti con probiotici, in più di 7500 soggetti, nel periodo di tempo compreso tra il 1961 e il 1998, non riportava nessun evento avverso (Salminen, 1998). Pertanto sulla base dei dati disponibili in letteratura e sull'uso ormai ben consolidato nella pratica clinica si può ragionevolmente ritenere che l'impiego, anche protratto, dei probiotici possa essere ritenuto sicuro.

Per gli argomenti sopra esposti viene proposto da diversi autori l'utilizzo dei lactobacilli nella prevenzione delle malattie allergiche. Parallelamente si può ipotizzare un loro effetto adiuvante anche nel corso di immunoterapia specifica per cui il presente protocollo ha lo scopo di verificare questo assunto.

Alcune recenti metanalisi dimostrano che l'agopuntura può risultare efficace in corso di patologia allergica respiratoria (Ziment, 2003). Soprattutto l'asma bronchiale (Mc Carney et al., 2004; Martin et al., 2002) e la rinite allergica (Maglsson et al., 2004) si sono dimostrate responsive.

Recenti studi sperimentali hanno dimostrato che l'agopuntura inibisce, a lungo termine, la sintesi di IgE (Park et al., 2004). La selezione dei punti condiziona il risultato (Tait et al., 2002). L'insieme dei dati sinora raccolti, infatti, ci indicano che i siti (punti) di stimolazione, la combinazione di punti, la profondità di puntura, la durata ed il tipo di manipolazione, possono ampiamente influenzare i risultati (Helms, 1996).

Gli effetti dell'agopuntura sono strettamente correlati ai fenomeni neurochimici ma anche alle categorie diagnostiche tradizionali. Differenti procedure e parametri di agopuntura attivano differenti meccanismi che influenzano, a vari livelli, il sistema di regolazione endogena (Nguyen et al., 2002; Ernst et al., 1986).

Uno studio fatto su volontari in buona salute suggerisce che l'agopuntura può interessare il sistema simpatico e che questo effetto è mediato da meccanismi ipotalamici (Knardahl, 1998).

Diverse esperienze, poi, suggeriscono che l'agopuntura, oltre che sulle endorfine, agisce a livello delle citochine (Bonta, in press). L'agopuntura sembra in grado di operare una inibizione delle citochine roinfiammatorie e responsabili della risposta Th2, esaltata in corso di allergopatia (Van Der Meer et al., 1996).

Protocollo di studio

Lo scopo primario dello studio è valutare l'effetto dell'impiego di uno specifico ceppo di lattobacillo (*Lactobacillus reuteri*) in associazione ad agopuntura manuale, in pazienti allergici agli Acari della polvere e a pollini. Lo scopo secondario la valutazione della sicurezza della terapia con *Lactobacillus reuteri* e agopuntura. I criteri di valutazione si baseranno sul valore del punteggio dei sintomi, come da diario clinico compilato dai pazienti (Tabella 1) ed eventuale correlazione con conte polliniche (nel caso di allergia da pollini).

Tab. 1
 SCHEDA A PUNTEGGIO SINTOMATOLOGICO

NOME DEL RICERCATORE:	SIGLA PAZIENTE:	MESE:	ANNO:
-----------------------	-----------------	-------	-------

data	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
starnuti																															
rinorrea																															
naso chiuso																															
prurito naso																															
prurito occhi																															
asma																															
altri sintomi																															
farmaci																															
farmaci																															
farmaci																															
totale																															

Istruzioni per la compilazione: PUNTEGGI DA 0 A 4

STARNUTI	RINORREA	NASO CHIUSO	PRURITO NASO	PRURITO OCCHI
0 = nessun sintomo; 1 = sintomi lievi, non più di 1 ora al giorno; 2 = sintomi moderati, tra le 2 ore e le 6 ore al giorno; 3 = sintomi marcati, dalle 7 alle 12 ore al giorno; 4 = sintomi perenni, sopra le 12 ore al giorno.				

ASMA

0 = assente
1 = meno di 1 crisi alla settimana
2 = > 1 volta la settimana < 1 volta al giorno
3 = sintomi continui, turbe del sonno > 1 settimana
4 = sintomi continui perenni frequenti, sintomi notturni, attività limitate

FARMACI

PER USO TOPICO: 1 punto per somministrazione	PER USO ORALE: 2 punti per somministrazione	PER USO INIETTIVO: 3 punti per somministrazione
---	--	--

Naturalmente ogni paziente sarà informato sugli scopi ed i rischi o dovrà sottoscrivere un consenso informato. Lo studio riguarderà s oggetti di età compresa tra i 6 e i 50 anni, con diagnosi certa di allergia respiratoria agli Acari o a pollini.

Saranno esclusi:

- Pazienti di età inferiore ai 6 anni
- Donne in gravidanza
- Trattamenti con immunoterapia per allergie.
- Soggetti con neoplasie o gravi malattie immunologiche, gravi patologie psichiche, o in trattamento con antidepressivi imipraminici, beta-bloccanti e ACE-inibitori.

Circa le modalità dello studio seguiremo il seguente schema:

- 1° visita d'inclusione[*]
- 2° visita a 3 mesi
- 3° visita a 6 mesi
- 4° visita a 9 mesi
- 5° visita a 12 mesi[+]

I pazienti saranno suddivisi a random, un gruppo sarà sottoposto ad immunoterapia specifica, un altro ad agopuntura e a terapia con *Lactobacillus reuteri* (Reuterin®- Noos) per os, alla dose giornaliera di 100 milioni CFU (1 compressa masticabile).

A ogni paziente sarà consegnata una scheda diario giornaliera da controllare periodicamente.

Ogni 3 mesi i pazienti saranno riconvocati, ritirate le schede diario e controllati clinicamente.

Il trattamento con agopuntura sarà settimanale, per un periodo di tre mesi (12 sedute).

I punti saranno variabili e studiati caso per caso, secondo le indicazioni date dalla Medicina Cinese (Di Stanislao, 1997).

Bibliografia

- Bjorksten B. The environmental influence on childhood asthma. *Allergy* 1999; 54 (Supp. 49): 17:23
- Bjorksten B., Nasber P. Sepp E., Mikelsaar M. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clin. Exp. Allergy* 1999; 29: 342-6.
- Bonta L.: L'agopuntura: oltre il concetto di endorfine?, *Riv. It. D'Agopunt.*, in press.
- Di Stanislao C.: Immunità in MTC, La Mandorla (www.agopuntura.org), 1997, 2.
- Ernst M, Lee MH, Sympathetic effects of manual and electrical acupuncture of the Tsusanli knee point: comparison with the Hoku hand point sympathetic effects. *Exp Neurol* 1986 Oct;94(1):1-10
- Guarner F, Schaafsma Probiotics GJ, *Int J Food Microbiol* 1998;39:237-8.
- Helms J.: Scientific basis of acupuncture, ed. American Academy of Oriental Medicine, New York, 1996.
- Hessle C., Hanson LA, Weld AE Lactobacilli from human gastrointestinal mucosa are strong stimulators of IL-12 production. *Clin. Exp. Immunol.* 1999; 116; 276-82.
- Knardahl S., Elam M., Olausson B., Wallin B. G., Sympathetic nerve activity after acupuncture in humans. *Pain* 1998; 75: 19-25.
- Isolauri E, Arvola T, Sutas Y et al., Probiotics in the management of atopic eczema *Clin Exp Allergy* 2000;30:1604-10
- Isolauri E, Probiotics in the prevention and treatment of allergic disease *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12(suppl):56-59
- Isolauri E, Salminen SJ, Mattila-Sandholm T, New functional foods in the treatment of food allergy *Ann Med* 1999;31:299-302
- Kalliomaki M, Salminen SJ, Arvilommi H et al., Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial *Lancet* 2001;357:1076-79
- Kitjavainen PV, Apostolou E., Salminen SJ, Isolauri E. New aspects of probiotics - a novel approach in the management of food allergy. *Allergy* 1999; 54: 909-15.
- Magnusson AL, Svensson RE, Leirvik C, Gunnarsson RK, The effect of acupuncture on allergic rhinitis: a randomized controlled clinical trial. *Am J Chin Med* 2004;32(1):105-115.
- Martin J, Donaldson ANA, Villarreal R, Parmar MKB, Ernst E, Higginson IJ., Efficacy of acupuncture in asthma: systematic review and metaanalysis of published data from 11

- randomised controlled trials. *European Respiratory Journals* 2002;20:846-852.
- McCarney RW, Brinkhaus B, Lasserson TJ, Linde K. Acupuncture for chronic asthma. *The Cochrane Library* 2004(2).
 - Nguyen J., Goret O.: Le essais controlés randomisés en acupuncture; analyse bibliografiche, *Acupuncture & moxibustion*, 2002, 1: 47-49
 - Ouwehand AC, Hirjavainen PV, Sohortt C, Salminen S. Probiotic: mechanism and established effects. *Int. Dairy J.* 1999; 9: 43-52.
 - Park MB, Ko E, Ahn C, Choi H, Rho S, Shin MK, Hong MC, Min BI, Bae H, Suppression of IgE production and modulation of Th1/Th2 cell response by electroacupuncture in DNP-KLH immunized mice. *J Neuroimmunol* 2004 Jun;151(1-2):40-44.
 - Salminen SJ, von Wright A, Morelli L et al., Demnstration of safety of probiotics - a review *Int J Food Microbiol* 1998;44:93-106
 - Sepp E., Julge K, Vasar M. Intestinal microflora of Estonian and Swedih infants. *Acta Pediatr.* 1997; 86:956-61.
 - Shida K. , Makino K, Morishita A. *Lacobacillus casei* inhibits antigen- induced IgE secretion though regulation of citochine production in murine spenocytes cultures. *Int. Archs. Allergy Immunol.* 1998; 115: 278-87.
 - Tait PL, Brooks L, Harstall C, *Acupuncture: Evidence from systematic reviews and meta - analysis.* Alberta: 2002.
 - Van der Meer MJ, Hermans A R, Pesman G J, Sweep C G, Effect of cytokines on pituitary beta-endorphin and adrenal corticosterone release in vitro. *Cytokine* 1996; 8: 238-247.
 - Ziment I, *Alternative approaches to immunotherapy of allergy.* Arb Paul Ehrlich Inst Bundesamt Sera Impfstoffe Frankf A M 2003;(94):247-57; discussion 257-9.

[*]

- anamnesi e visita medica del paziente
- consenso informato da parte del paziente o dei genitori, se minorenne
- prick test verso allergeni più comuni
- spirometria
- RAST (opzionale)
- Test di provocazione nasale o congiuntivale (opzionale)

[+]

- anamnesi e visita medica del paziente
- prick test verso allergeni più comuni
- spirometria
- RAST (opzionale)
- Test di provocazione nasale o congiuntivale (opzionale)
- Autovalutazione del paziente
- Raccolta finale delle schede per la valutazione dei punteggi sintomatologici