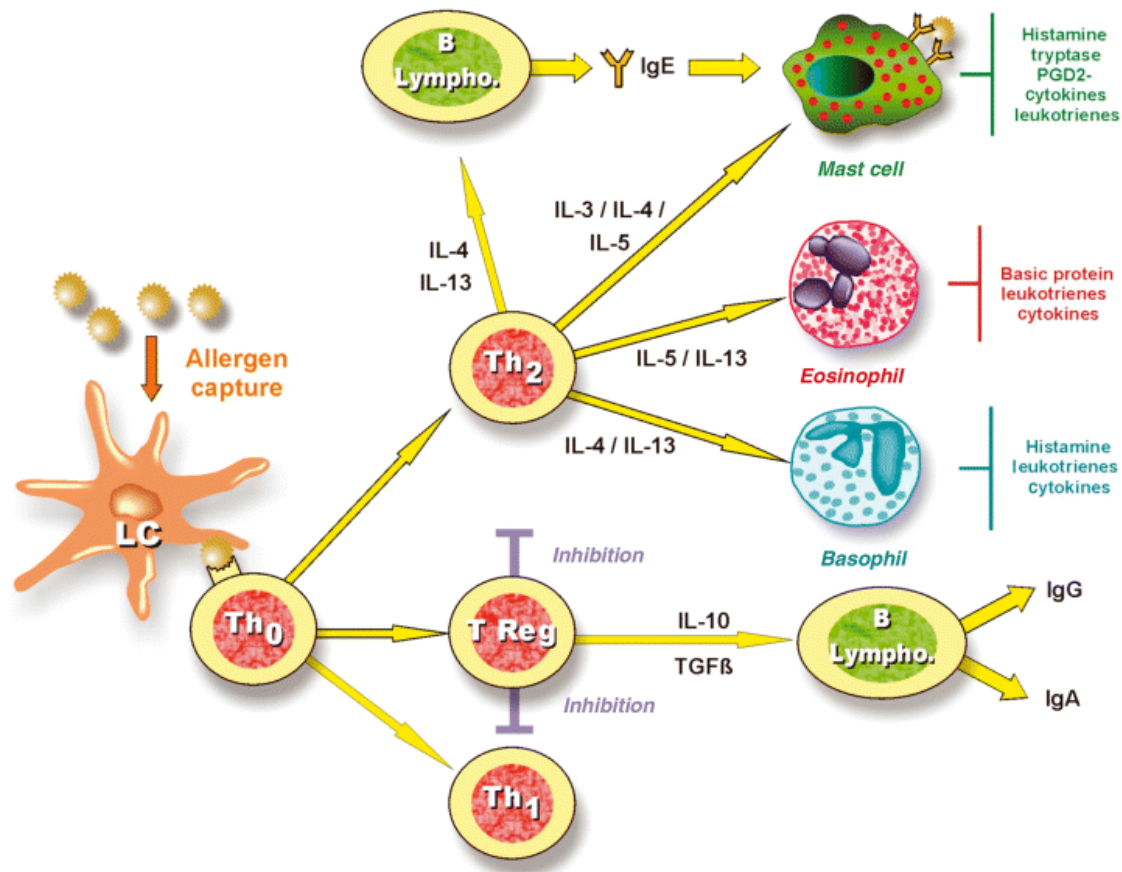


# IMMUNOTERÀPIA en pacients pediàtrics



20-3-2015

M. Alvaro

# IMMUNOTERÀPIA

✿ En l'actualitat la ITE es l'únic tractament que altera la resposta immune anormal que causa la malaltia al·lèrgica. Es l'única arma curativa per les malalties amb mecanisme d'hipersensibilitat tipus I.

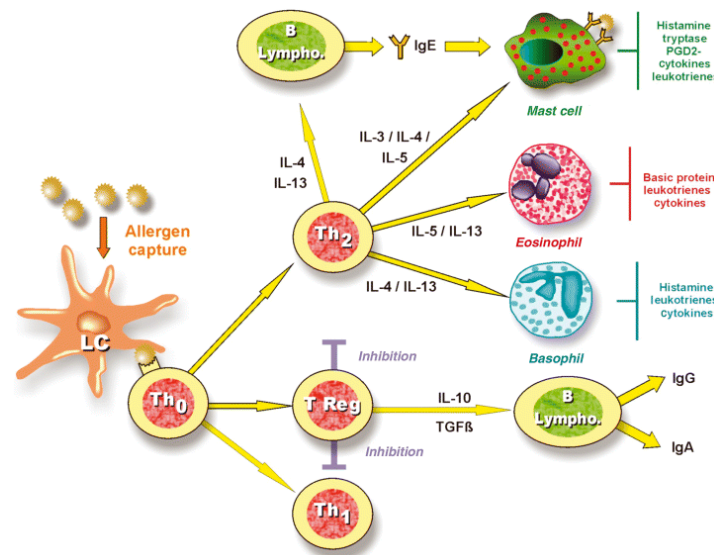
- ✿ Akdis M, Cezmi A, Akdis A. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:780-9.

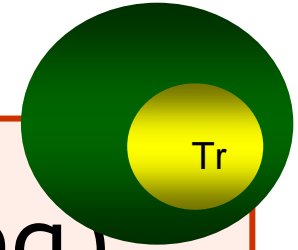


# TOLERANCIA IMMUNITARIA

- ✿ La **tolerància immunitaria** es defineix com la ausència específica de resposta del sistema immunitari en front d'un antígen, ja sigui propi o extrany, induïda pel contacte previ amb aquest antígen. Es tracta d'un estat actiu (no es una ausència de resposta), dotat d'especificitat y de memòria.

The concept of inducing **immune tolerance** has become a prime target for prevention and treatment strategies for many diseases such as allergy, asthma, autoimmunity, organ transplantation and infertility in which dysregulation of the immune system plays an essential role. **Immune tolerance to allergens is characterized by establishment of a long-term clinical tolerance.**



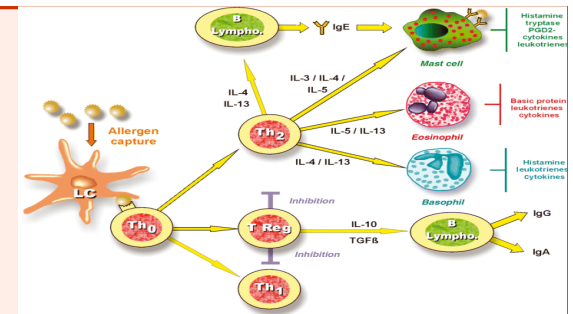


# CELS T REGULADORAS (Treg)

- La inducción de un estado de tolerancia en las cels T es un paso esencial en la ITE.
- Dicha tolerancia se debe a la aparición de cels Treg alérgeno-específicas y su producción de IL-10 y TGF- $\beta$ .

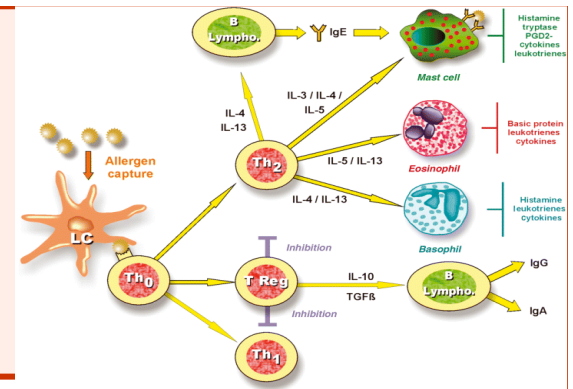
- Francis JN, Till SJ, Durham SR. Induction of IL-10 CD4+CD25+ T cells by grass pollen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2003;111:1255-61.
- Jutel M, Akdis M, Budak F, Aebischer-Casaulta C, Wrzyszc M, Blaser K et al. IL-10 and TGF- $\beta$  cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. Eur J Immunol 2003;33:1205-14.

# INFLAMACIÓN ALÉRGICA

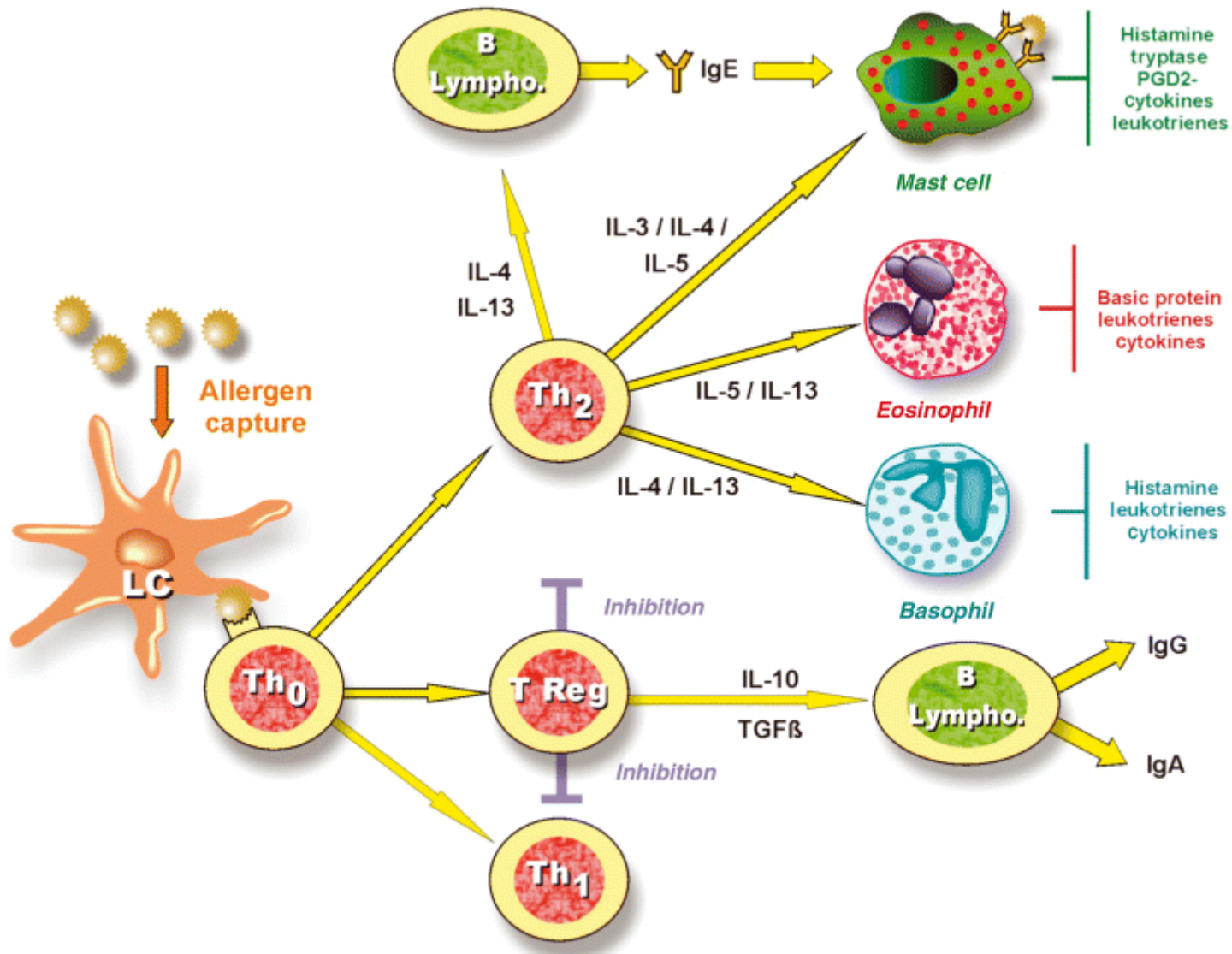


- ❁ **Sensibilización**
- ❁ El alérgeno captado por CPA (CD).
- ❁ IgE esp unida a receptores Fc de baja afinidad de la CD facilita la captación del ag.
- ❁ Esta CD llega al ganglio y presenta el ag a la cel T.
- ❁ Liberación de citocinas por la cel T con activación de cel B, diferenciándose a cel plasmática productora de ac IgE específicos.

# INFLAMACIÓN ALÉRGICA



- ❁ **Cronificación:** linfocitos Th2 productores IL-4, IL-5, IL-19, IL-13.
- ❁ Estimulación de la producción de IgE y de la llegada de cels. inflamatorias al foco que se activan aumentando la inflamación.
- ❁ También colaboran IL-25, IL-31, IL-33.



Moingeon P, Batard T, Fadel R, Frati F, Sieber J and Van Overtvelt. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006;61:151-165.

## EFFECTOS DE LA IT

- ✿ Inhibición de la fase precoz y tardía de la respuesta inflamatoria alérgica.
- ✿ Reducción de eosinófilos, basófilos y neutrófilos.
- ✿ Reducción en la actividad de basófilos y mastocitos.
- ✿ Reducción de mediadores inflamatorios.
- ✿ **Aparición de cels T-reguladoras (Treg).**
- ✿ Disminución de IgE específica.

Allergen specific immunotherapy: update on immunological mechanisms. Alvaro M et al.  
Allergologia et Immunopathologia. In press.

## Celulas Treg

- ✿ Células T periféricas inductoras de TOLERANCIA.
- ✿ Productoras de IL-10 y TGF- $\beta$  (factor transformante de crecimiento  $\beta$ ).
- ✿ IL-10: potente citocina inmunosupresora que reduce la liberación de citocinas proinfl. de mastocitos, eosinófilos y cels T.
- ✿ TGF- $\beta$ : inhibición de la producción de IgE esp.  
Supresión de cels Th1 y Th2

Allergen specific immunotherapy: update on immunological mechanisms. Alvaro M et al.  
Allergologia et Immunopathologia. In press.

# Cambios celulares precoces tras ITE

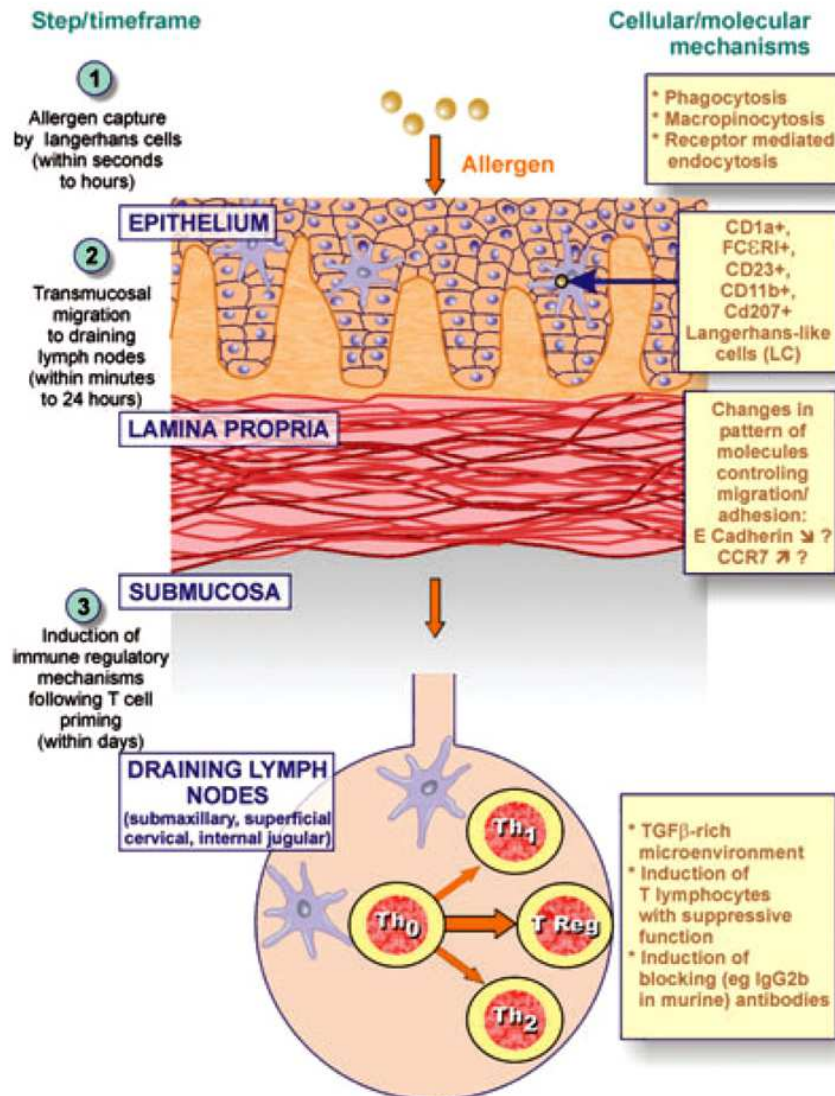
- ✿ Desde el inicio de la ITE hay disminución del reclutamiento de mastocitos, basófilos y eosinófilos en todos los órganos implicados.
- ✿ Disminución de la actividad de basófilos y mastocitos con dificultades para la degranulación y para la liberación de sustancias proinflamatorias.



## Cambios Ac.

- ✿ Los niveles de IgE esp se elevan inicialmente, disminuyendo posteriormente. [Van Ree R et al. Measurement of IgE antibodies against purified grass pollen allergens during immunotherapy. Clin Exp Allergy 1997;27:68-74.](#)
- ✿ Aumento de la IgG esp. [Wachholz PA, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy: IgG revisited. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2004;4:313-8.](#)
- ✿ Aumento de la IgG4 esp. Ac bloqueantes. [Aalberse RC et al. Immunoglobulin IgG4: an odd antibody. Clin Exp Allergy 2009;39:469.](#)
- ✿ Aumento de la IgA esp. IgA2 es ac bloqueante en las superficies mucosas. [Pilette C et al. Grass pollen immunotherapy induces an allergen-specific IgA2 antibody response associated with mucosal TGF- \$\beta\$  expression. J. Immunol 2007;178:4658-4666.](#)

# Mecanismos de acción de la IT sublingual



- La mucosa oral representa una barrera natural.
- En este lugar el sistema inmune está continuamente expuesto a una gran variedad de antígenos.
- La tolerancia oral se ha conservado para asegurar la tolerancia inmune a varios estímulos antigénicos (particularmente alimentos).
- La inmunoterapia utiliza estos mecanismos para inducir tolerancia inmunológica.

## ITSL

- ✿ La mucosa oral es un órgano natural de tolerancia. [Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. Canonica et al. World Allergy Organization Journal 2014, 7:6](#)
- ✿ Hay pocas células proinflamatorias (mastocitos y eosinófilos) y se localizan en estratos profundos. [J. P. Allam, G. Stojanovski, N. Friedrichs et al., "Distribution of Langerhans cells and mast cells within the human oral mucosa: new application sites of allergens in sublingual immunotherapy?" Allergy, vol. 63, no. 6, pp. 720–727, 2008.](#)
- ✿ Los alérgenos son capturados por células dendríticas tolerogénicas en los estratos superficiales. [N. Novak, J. Haberstok, T. Bieber, and J. P. Allam, "The immune privilege of the oral mucosa," Trends in Molecular Medicine, vol. 14, no. 5, pp. 191–198, 2008.](#)
- ✿ **Excelente perfil de seguridad.**

# ITSL

- ❁ Las proteínas son capturadas por la CPA a los 15 a 30 minutos, migran al ganglio linfático regional a las 12 a 24 horas. [Review Article. Induction of Tolerance via the Sublingual Route: Mechanisms and Applications. Philippe Moingeon and Laurent Mascarell.](#)
- ❁ Las células de Langerhans y monocitos de la zona son capaces de producir IL-10 y TGF- $\beta$ : tolerancia. [Allam JP, Duan Y, Winter J, Stojanovski G, Fronhoffs F, Wenghoefer M, Bieber T, Peng WM, Novak N: Tolerogenic T cells, Th1/Th17 cytokines and TLR2/TLR4 expressing dendritic cells predominate the microenvironment within distinct oral mucosal sites. Allergy 2011, 66:532–539.](#)
- ❁ También hay abundantes células Treg FOXP3+. [Palomares O, Ruckert B, Jartti T, Kucuksezer UC, Puhakka T, Gomez E, Fahrner HB, Speiser A, Jung A, Kwok WW, Kalogjera L, Akdis M, Akdis CA: Induction and maintenance of allergen-specific FOXP3+ Treg cells in human tonsils as potential first-line organs of oral tolerance. J Allergy Clin Immunol 2012, 129:510–520. 520 e511-519.](#)
- ❁ Ruta SL muy eficiente para IT.

## PECULIARITATS IT EN NENS

- ✿ Les malalties al·lèrgiques de las vías aéries en l'edat pediàtrica son una de les causes principals d'assistència en atenció primària i a nivell hospitalari.
- ✿ La prevalença de l'asma i la rinoconjuntivitis al·lèrgica, en aquesta edat, ha mostrat un increment en les últimes dècades.
- ✿ Important correlació entre patologies al·lèrgiques respiratòries, l'eczema atòpic i l'al·lèrgia alimentària.
- ✿ Asher MI. Recent perspectives on global epidemiology of asthma in childhood. *Allergologia et immunopathologia*. 2010;38(2):83-7.

# Sensibilització i al·lèrgia

## ✿ Sensibilització:

✿ producció d' ac IgE d'  
alta afinitat sense  
síntomes.



## ✿ Al·lèrgia:

✿ síntomes en un  
pacient previament  
sensibilitzat.



## PECULIARITATS IT EN NENS

- ✿ La sensibilització no es perd amb l'edat amb els pacients amb asma. Al contrari, el número de sensibilitzacions augmenta.
- ✿ El risc d'ingres en la UCI-P es major en els pacients amb asma greu si existeix al·lèrgia (OR 5,2) i rinitis al·lèrgica (OR 6,3). [Van den Bosch GE, Merkus PJ, Buysse CM, Boehmer AL, Vaessen-Verberne AA, van Veen LN, et al. Risk factors for pediatric intensive care admission in children with acute asthma. Respiratory care. 2012;57\(9\):1391-7.](#)

## INDICACIONS IT EN NENS

- ✿ IT exclusivament en malalties amb demostrat mec. IgE.
- ✿ A més de demostrar una sensibilització al·lèrgica (Prick, IgE esp.) ens hem d'assegurar de que es correspon amb la clínica.
- ✿ Rinoconjuntivitis al·lèrgica, asma bronquial, al·lèrgia al verí d'himenopters.
- ✿ **Dermatitis atòpica.**
- ✿ **Al·lèrgia alimentària.**

## INDICACIONS IT EN NENS

- ✿ A partir 5 anys.
- ✿ Rinoconjuntivitis persistent amb o sense asma.
- ✿ Asma lleu o moderada controlada amb medicació.
- ✿ Pacients amb inadequat control de símptomes a pesar de les mesures farmacològiques y d'evitació de l'al·lèrge.

## INDICACIONS IT EN NENS

- ✿ Si amb les probes cutànies i la determinació d' IgE específica es pot aconseguir un diagnòstic de certesa, no es necessari realitzar més estudis. En cas contrari, es recomana un estudi molecular, especialment en el cas de sensibilització a pan-al.lèrgens, degut a la reactivitat creuada.
- ✿ Les probes cutànies i la IgE específica només detecten la font sensibilitzant, el diagnòstic molecular identifica clarament el component responsable.
- ✿ Si es necessari, TPN a l'al.lèrge sospitós.

# CONTRAINDICACIONS IT EN NENS

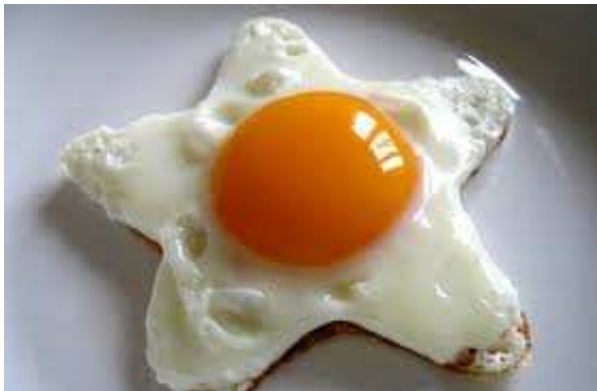
- ✿ Asma greu o mal controlada.
- ✿ Malalties cardiovasculars que contraindiquin l'ús de adrenalina.
- ✿ Tumors malignes.
- ✿ Immunodeficiències.
- ✿ Malalties autoimmunes.
- ✿ Quan es impossible la vigilància duran els 30 min posteriors a la injecció.
- ✿ Us de beta-bloq.

## IT I DA

- ❁ Bussmann C, Bockenhoff A, Henke H, Werfel T, Novak N. Does allergen-specific immunotherapy represent a therapeutic option for patients with atopic dermatitis? *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006;118(6):1292-8.
- ❁ 220. Werfel T, Breuer K, Rueff F, Przybilla B, Worm M, Grewe M, et al. Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized, dose-response study. *Allergy*. 2006;61(2):202-5.
- ❁ 221. Glover MT, Atherton DJ. A double-blind controlled trial of hyposensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with atopic eczema. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 1992;22(4):440-6.
- ❁ 222. Pajno GB, Caminiti L, Vita D, Barberio G, Salzano G, Lombardo F, et al. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007;120(1):164-70.

## IT i AA

- ✿ Metode experimental, només en Centres de Referència i amb UVI.







## Preventive sublingual immunotherapy in preschool children: First evidence for safety and pro-tolerogenic effects

Zsolt Szépfalusi<sup>1</sup>, Christina Bannert<sup>1</sup>, Leila Ronceray<sup>1</sup>, Elisabeth Mayer<sup>1</sup>, Michaela Hassler<sup>1</sup>, Eva Wissmann<sup>1</sup>, Eleonora Dehlink<sup>1</sup>, Saskia Gruber<sup>1</sup>, Alexandra Graf<sup>2</sup>, Christian Lupinek<sup>3</sup>, Rudolf Valenta<sup>3</sup>, Thomas Eiwegger<sup>1</sup> & Radvan Urbanek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Paediatrics, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; <sup>2</sup>Center for Medical Statistics, Informatics and Intelligent Systems, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; <sup>3</sup>Department of Pathophysiology and Allergy Research, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

---

**To cite this article:** Szépfalusi Z, Bannert C, Ronceray L, Mayer E, Hassler M, Wissmann E, Dehlink E, Gruber S, Graf A, Lupinek C, Valenta R, Eiwegger T, Urbanek R. Preventive sublingual immunotherapy in preschool children: first evidence for safety and pro-tolerogenic effects. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; **25**: 788–795.

# DUBTES FREQUENTS EN L'ADMINISTRACIÓ D'I.T.



## Inmunoterapia. Retrasar dosis

- Si hay infección respiratoria reciente. Fiebre.
- Asma en las 24 horas previas.
- Reciente deterioro del paciente con asma
  - \* PEF < 70% del teórico
- Exacerbaciones graves de la dermatitis atópica.
- Tratamiento con beta-bloqueantes.

# Cómo reanudar dosis de inmunoterapia

Tiempo	Fase	Actitud
< 2 semanas	<b>Iniciación</b>	Igual pauta.
2 – 3 semanas		Repetir última dosis.
3 – 4 semanas		Reducir 50%. Luego continuar con la pauta habitual.
> 4 semanas		Volver a empezar.
< 8 semanas	<b>Mantenimiento</b>	Igual pauta.
8 - 10 semanas		Reducir 25%. Luego alcanzar progresivamente la dosis habitual.
10 – 12 semanas		Reducir 50%. Luego alcanzar progresivamente la dosis habitual.
12 – 14 semanas		Reducir 75%. Luego alcanzar progresivamente la dosis habitual.
> 14 semanas		Consultar con alergólogo

**MOLTES GRÀCIES!!!!**

