

INTRODUZIONE

M. Canciani

*Ambulatorio e Laboratorio di Allergo-Pneumologia,
Associazione ALPI, Udine*

Questo volume degli atti del convegno, che siamo riusciti a stampare a breve distanza dall'evento, si distingue – come i venticinque precedenti – per l'impronta pratica che abbiamo voluto dare sia alle relazioni, sia alla sessione pratica, che si è svolta nella seconda parte del convegno. Anche il dibattito, che è stato coinvolgente e nutrito, è stato incentrato sul “cosa e come fare”, più che su astratte concezioni teoriche.

Riteniamo che la stampa degli atti in un breve lasso di tempo permetta ai partecipanti di ripassare le nozioni apprese durante il convegno, impedendo che passino nel dimenticatoio se pubblicato dopo mesi o anni, favorisca il recupero di idee e domande emerse nell'incontro e renda visibile ad altri – che volessero accostarsi al nostro gruppo di lavoro – il lavoro e il metodo di studio portati avanti in questi 26 anni.

Le caratteristiche dei nostri incontri, oltre a puntare e coinvolgere colleghi che lavorano sul campo sia in ospedale, sia sul territorio, sono sempre state quelle della evidence-based medicine, che privilegia il metodo scientifico e le validazioni costruttive e mette in discussione i comportamenti più nocivi della nostra professione, quelli che di solito trovano giustificazione nel “si è sempre fatto così”, “secondo la mia esperienza”... È vero che l'esperienza di ognuno di noi è importante, ma questa ha valore se si basa su molti casi clinici, valutati con metodo scientifico, cosa spesso impossibile da fare nella propria realtà locale. Anche per questo motivo ai nostri congressi abbiamo sempre invitato un ospite da fuori, italiano o straniero, con una cospicua esperienza professionale e scientifica, in modo tale da darci una diversa chiave di lettura. Infatti spesso succede che ci si adagi a comportamenti e interpretazioni “di gruppo” locale o regionale e si finisca col vedere la realtà in modo distorto. Se questo è un bene sull'aspetto omogeneizzante specie tra ospedale e territorio, alla fin fine può anche produrre dei comportamenti stereotipati.

Il tema di quest'anno ha riguardato l'allergia alimentare in età pediatrica, una patologia sempre più comune: si stima infatti che circa l'8% dei bambini ne sia affetto. Questo comporta il fatto che quotidianamente il pediatra venga messo di fronte a sfide diagnostiche che sono di fondamentale impatto anche sulla vita familiare del paziente.

Nell'opinione pubblica c'è molta confusione tra allergia ed intolleranza pertanto saper riconoscere efficacemente una vera allergia alimentare e saper dare le giuste indicazioni su una gestione appropriata è uno dei compiti che il pediatra deve saper affrontare. In questa patologia inoltre è fondamentale la collaborazione con il laboratorio, che è essenziale per riconoscere i casi a rischio, per iniziare la desensibilizzazione, guidare il follow-up e per dare un'impostazione scientifica al lavoro, evitando pericolose deviazioni su test alternativi spesso molto costosi e privi di evidenza scientifica.

Il Corso si è posto l'obiettivo di illustrare ai partecipanti i vari tipi di allergia alimentare, analizzati soprattutto dal punto di vista pratico, e di far conoscere la necessità di una stretta collaborazione tra il pediatra di libera scelta, lo specialista ospedaliero e il medico del laboratorio per gestire il paziente nel modo più appropriato e completo possibile.

Al termine del Corso, i partecipanti sono stati in grado di:

- saper riconoscere i vari tipi di allergia alimentare e i pazienti più complessi da inviare allo specialista
- saper applicare un percorso diagnostico corretto appropriato per l'allergia alimentare
- saper interpretare i risultati degli esami di laboratorio (IgE specifiche e allergeni molecolari)
- saper eseguire un test di provocazione orale

Destinatari sono stati:

- allergologi e pneumologi
- pediatri e medici ospedalieri
- pediatri e medici di famiglia

Abbiamo deciso di limitare il numero dei partecipanti a un massimo di 40, in media due per Regione, per permettere una migliore interazione tra docente e discente, per poter eseguire alcune indagini e per migliorare la collaborazione nella diagnosi e nel follow-up.

Si è puntato soprattutto sulla parte pratica e sulla gestione del bambino con queste patologie, secondo le più recenti indicazioni dell'evidenza scientifica.

Confidiamo che questo volume circoli non solo tra i colleghi che hanno partecipato al convegno, ma anche tra quelli che non hanno potuto farlo, in modo da creare e mantenere una corrente di pensiero e un modo di lavorare fondato sulla medicina basata sull'evidenza, l'unica che ci può aiutare a lavorare bene, soprattutto in tempi di ristrettezze economiche.

- 1) Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, et al. A WAO - ARIA - GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J.* 2013;6:17
- 2) Rona RJ, Keil T, Summers C, et al. *The prevalence of food allergy: a meta-analysis*. *J allergy clin immunol.* 2007;120:638-46
- 3) Muraro A, Lemanske RF Jr, Castells M. Precision medicine in allergic disease-food allergy, drug allergy, and anaphylaxis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy.* 2017; 72:1006-1021

DIBATTITO

Colacino

Da pediatra di famiglia posso dire che il problema c'è, è reale, specialmente perché, come hai fatto rilevare tu, la prevalenza che rileva la famiglia rispetto a quella effettiva è molto diversa. Utilizzo preferenzialmente il test di provocazione orale, spiegando alle mamme come farlo a casa per avere un'idea, proprio perché mi ricordo di aver letto che il prick test con gli alimenti può dare qualche sorpresa negativa, qualche reazione importante. Volevo chiedere, nella tua esperienza o in quella di qualcuno che è qui presente, se concretamente avete osservato questo dato.

Fasoli

Il prick test con gli estratti non dà reazioni, io non ho mai avuto reazioni da prick test, si dice sia più a rischio l'esecuzione con il prick by prick con l'alimento fresco, ma anche quelli sono casi abbastanza aneddotici; a me non è mai capitato.

Bonazza

Quando stavo alla scuola di Firenze hanno descritto due situazioni cliniche in cui c'era stata una reazione simil-anafilattica nel prick by prick, però erano tutti e due casi clinici con una storia clinica molto importante, che avevano già avuto uno shock anafilattico, quindi attenzione a fare i prick test o i prick by prick soprattutto se la storia clinica è molto importante. Però in quarant'anni hanno descritto due casi.

Martelli

I dati della letteratura parlano molto chiaro perché c'è un registro con 34.000 prick test di questo genere e il dato unico di rischio è il lattante

sotto i 6 mesi con il prick by prick alla frutta secca. In realtà sono stati segnalati 6 casi in tutto da questo registro, erano bambini prevalentemente con dermatite atopica, in nessuno è stata fatta l'adrenalina, quindi non c'è stato bisogno poi di ricorrere a una terapia più importante, e quindi alla fine l'indicazione è: "Perché mai fare sotto i 6 mesi un prick by prick con la frutta secca?", perché in realtà non interessa a nessuno.

Canciani

Per i medici più giovani: le IgG4 sono degli anticorpi IgG che si chiamano "proteggenti" e che dovrebbero coprire l'allergene in modo che l'IgE non lo riconosca. Hanno avuto dei momenti di alti e bassi, 20 anni fa si diceva che quando le trovi aumentate puoi stare tranquillo, adesso nella revisione che hai fatto vengono valutati sono per l'immunoterapia o anche per il challenge, etc.?

Fasoli

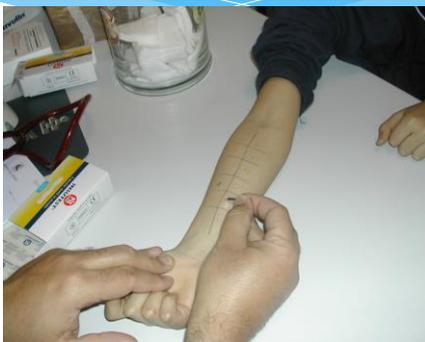
In letteratura fondamentalmente lo davano come marker per la valutazione dell'efficacia dell'immunoterapia, perché appunto il rapporto fra l'aumento delle IgG4 e la riduzione IgE specifiche dovrebbe essere indice di tolleranza, e quindi lo davano solo fondamentalmente come marker per l'efficacia dell'immunoterapia.

L'ALLERGIA ALIMENTARE VISTA DALLA PERIFERIA

P. Bonazza

Pediatra di libera scelta, Grosseto

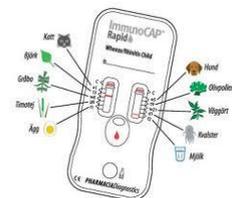
Pediatra di famiglia e Self Help



Pannello di 8 allergeni inalanti



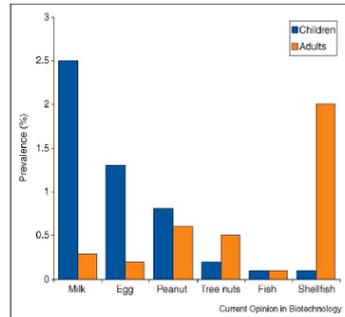
PbP latte vaccino



* Quanti sono i bambini che hanno problemi di Allergia alimentare ?

* 4-6 %

Figure 2



Questioni di latte

In allattamento è vietato vietare

Non fare questo, non mangiare quest'altro...
Ma sarà proprio così?



Sergio Corti Nibali
Pediatra di famiglia, Messina

*Como da poco dis-
contata mamma
di una splendida
bimba di nome Se-
rena. La sto allat-
tando al seno e so-
no felice. Volevo
chiedervi se le limi-
tazioni che mi ven-
gono consigliate
abbiano un fonda-
mento scientifico;
alcuni mi dicono
che devo eliminare
dalla dieta cibi troppo aromatici o "pesanti", altrimenti
Serena avrà le coliche; altri che devo bere e mangiare
di più per produrre più latte; altri ancora che non posso
riprendere a fare palestra altrimenti il mio latte si in-
acidisce. Io non ho nessuna intenzione di smettere di da-
re il mio latte a mia figlia e quindi sono disponibile a sa-
crificarmi per lei, ma vorrei essere certa che tutte que-
ste rinunce siano necessarie.*

UN PERCORSO A OSTACOLI

Purtroppo sull'allattamento se ne dicono di cotte e di crude, e ciò che lei ha riportato costituisce soltanto un esempio. L'allattamento dovrebbe essere un'esperienza piacevole al 100%, ma spesso, purtroppo, per vari motivi diventa un percorso ostacoli a causa dei numerosi e fantasiosi paletti che vengono imposti, paletti che non hanno però nessun fondamento razionale e scientifico. La mamma che allatta può continuare a seguire l'alimentazione che aveva prima di cominciare la gravidanza; ci sono solo alcune piccole precauzioni da tenere: evitare l'alcool (ma lo avrà evitato già in gravidanza per i seri rischi sul feto), la caffeina e il fumo di sigaretta (o, quantomeno, limitarli al massimo). Per il resto può mangiare come il resto della famiglia. Tutto quello che mangia passa nel latte, ne modifica il sapore e l'odore e questo è solo un beneficio: il gusto del bambino, ormai già abituato a questi sapori, si adatterà con più facilità al momento dell'ag-

giunta degli alimenti complementari (che troverà nel piatto dei genitori) intorno ai 6 mesi. Che un alimento, passando attraverso il latte della mamma, possa causare le coliche è davvero un'evenienza eccezionale; infatti se la mamma riprova a mangiarlo dopo qualche giorno, il bambino non accuserà alcun fastidio. Le eccezioni esistono, ma sono, appunto, eccezioni.

La mamma che allatta, quindi, potrà mangiare e bere secondo le sue sensazioni di fame e di sete; non è vero che se beve o mangia più di quanto desidera produrrà più latte; la produzione del latte è regolata dalla suzione del bambino: più succhia e più latte si produce. Anche questa storia del latte che si "inacidisce" se la mamma va in palestra è una leggenda metropolitana; si può fare tutta l'attività fisica che si vuole, senza dar retta a queste regole senza senso; forse, evitersi soltanto... la maratona di New York.

Questi sono alcuni dei tanti ostacoli che vengono messi davanti alle mamme che vogliono allattare, che invece dell'incoraggiamento e del sostegno necessari, ricevono soprattutto proibizioni e restrizioni; e questo non può che scoraggiarle nel proseguire l'allattamento per tutto il tempo che vorrebbero.

Buona palestra e... pasta con i broccoli!

serconti@glauco.it

NON È VERO CHE:

- allattando:
si deve mangiare "leggero";
 - non si può fare sport;
 - non si può fare l'amore;
 - non si possono fare cure dentarie;
 - non si può prendere nessun tipo di farmaco;
 - in caso di una nuova gravidanza si deve smettere di allattare;
 - se ritornano le mestruazioni il latte diventa cattivo;
 - dopo i 6 mesi il latte non è più nutriente;
 - non si può allattare in caso di miopia.
- L'elenco potrebbe continuare all'infinito, lo interrompiamo per ragioni di spazio!

AAP del 2004

**Se alto rischio di allergia → cibi solidi oltre i 4-6 mesi
latte vaccino intero oltre 1 anno uova oltre 2 aa
Arachidi ,frutta secca e pesce fino a 3 anni**

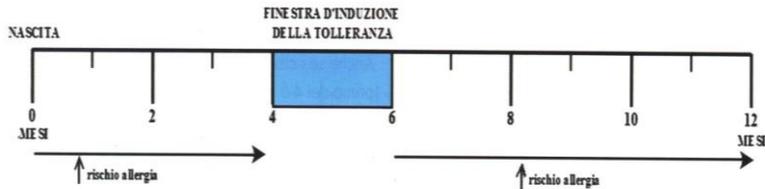


Fig. 1. Periodo finestra per l'introduzione degli alimenti ai fini dell'induzione della tolleranza (da Prescott et al., 2008¹⁶, mod.).

OGGI

**Non prove convincenti che ritardare introduzione sia
protettivo sullo sviluppo di atopia**

LE 10 RACCOMANDAZIONI PER SCEGLIERE SAGGIAMENTE ("CHOOSING WISELY") IN PEDIATRIA



American Academy of Pediatrics
DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN®



7. Non eseguire programmi di screening per le allergie alimentari senza considerare la storia clinica

**Non cercare IgE specifiche verso un alimento senza avere una storia
clinica positiva**

Arachidi →8% hanno IgE specifiche

Solo 1% ha una reazione con test di provocazione

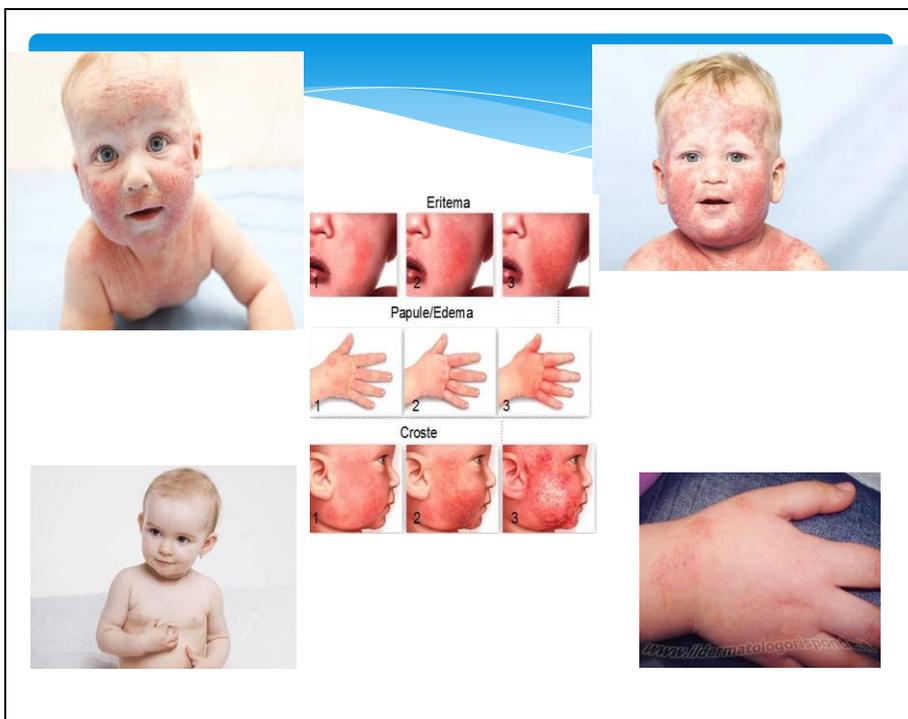
Allergia alimentare

Le manifestazioni cliniche possono essere:

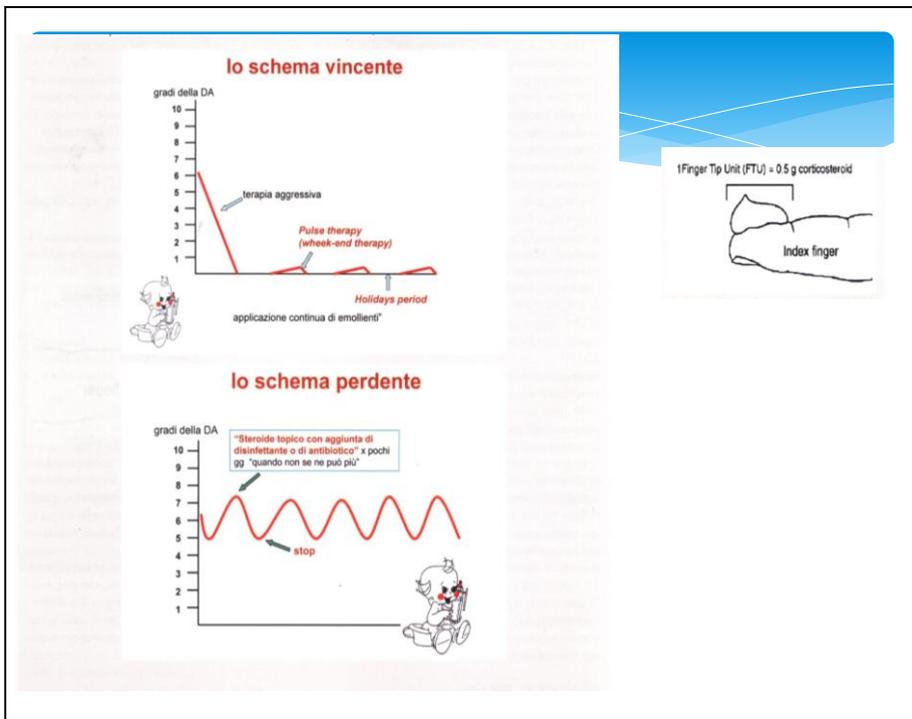
1. **IgE mediate** → compaiono in 1-2 ore
2. **Non IgE-mediate** → compaiono ore o giorni

La diagnosi si basa su:

1. Storia clinica
2. Prick test
3. IgE specifiche
4. Dieta di eliminazione
5. Test di provocazione orale (TPO)
6. Allergologia molecolare???



- Prima causa DA è il difetto genetico di barriera cutanea
- Allergia alimentare rilevante nella DA a esordio precoce
- Se DA grave
 - più rischio di sensibilizzazione percutanea
 - maggiore rischio di evoluzione in asma
- Se è alimento mangiato regolarmente non va tolto
- Trattamento con corticosteroidi è fondamentale



* PT per latte e uovo utili per orientare lo svezzamento
Se negativi → introdurre fin da subito alimento senza attese

* **Se PT positivo**

* **Molti falsi positivi**

* **solo il 50% ha sintomi e la metà ha sintomi importanti**

* A) ritardare introduzione

* B) fare un test di provocazione

* C) introduzione a piccole dosi crescenti di derivati minori

* Se un bambino è allergico o DA grave

* → misure ambientali di prevenzione per l'acaro fin da subito

Giulia



Allattamento esclusivo al seno per 5 mesi,

la madre fa assaggiare di gelato “fior di latte”

Dopo poco → eritema intorno alla bocca e al mento

Alcuni giorni dopo con giunta di latte adattato

orticaria al volto, tronco e arti e un vomito

Giulia



Latte vaccino +++
Caseina ++++
Lattoglobulina +++
Lattoalbumina +++
B.Uovo neg
Istamina +++



TABLE VI. Predictive value of food allergen-specific IgE

95% Predictive Level

<u>Allergen</u>	<u>[kU_A/L]</u>	<u>PPV</u>
Egg	7	98
- Infants \leq 2 yrs ⁺	2	95
Milk	15	95
- Infants \leq 2 yrs ⁺⁺	5	95
Peanut	14	100
Fish	20	100
Tree nuts ⁺⁺⁺	~15	~95
Soybean	30	73
Wheat	26	74

Hugh Sampson –
JACI 2004

+ Boyano MT, et al. Clin Exp Allergy 2001; 31(9):1464-9.
++ Garcia-Ara C, et al. J Allergy Clin Immunol 2001; 107(1):185-90
+++ Clark AT, Ewan P. Clin Exp Allergy. 2003; 33(8):1041-5

PPV = Positive predictive value

Alimento implicato	Valore di prick test (mm di pomfo)
Arachidi	>4
Uovo	>5
Latte	>6

Hill DJ 2001, in pazienti di età < 2 anni.

- * La positività da indicazione della possibilità di reazione
- * Non da indicazione sulla possibile gravità della reazione

I valori di Giulia di caseina sono: 15 KU/L

Sulla base della storia clinica e della risposta degli esami viene rinviata la somministrazione del latte vaccino

Samuele

Latte artificiale fin dalla nascita.

A 5 mesi inizia DA
diffusa al volto e tronco assai pruriginosa

prick test

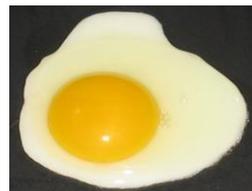
B. Uovo +++

Inizia terapia per DA
dieta di esclusione per uovo



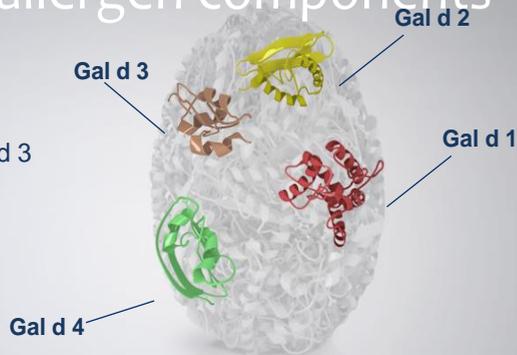
A 9 mesi per assunzione accidentale di prodotto fatto con uovo

reazione **orticarioide acuta**
starnuti e tosse.



Main egg allergen components

- Ovomucoïd – Gal d 1
- Ovalbumin – Gal d 2
- Ovotransferrin – Gal d 3
- Lysozyme – Gal d 4



<i>Egg white proteins</i>	<i>Heat treated</i>	<i>Allergenic activity</i>	<i>Content of egg white</i>
Ovomucoïd - Gal d 1	Stable	+++	11%
Ovalbumin - Gal d 2	Labile	++	54%
Conalbumin - Gal d 3	Labile	+	12%
Lysozyme - Gal d 4	Labile	++	3,5%

Molecular Allergology

prick test per
ovoalbumina e ovomucoide
danno stessa informazione della
diagnostica in vitro

(ovomucoide >10,8Kua/L → TPO positivo)

il prick con uovo fresco può confermare
che l'uovo è l'alimento in causa

il prick by prick con pavesino che l'uovo
cotto è tollerato

COSIMO



- * Bambino di 4.1/2 aa
- * D.A. importante 1° aa, terapia locale
- * P.T. dopo i 6 mesi → arachide 3 mmm(+++)
- * Continua con dieta libera
- * Terapia locale
- * Bonifica per acari
- * Controllo periodico



Cosimo

Qualche episodio di bronchite asmatica

Migliorato per la DA ma sempre un po'di eczema

Non mangia frutta secca

A 4 anni ripete prick test:

Arachide +++

Prick by prick:

Arachide +++

Noce neg

Nocciola neg

Mandorla neg



Cosimo

Segue dieta senza arachidi

**A volte mangia qualche merendina, qualche prodotto da forno
cioccolata con nocciola, qualche bacio perugina**

Alle festicciole ... non si controlla, fa un po' quello che gli pare

Profilina neg

LTP neg

Cosa consigliare in questo caso?

Escludere solo Arachidi

Per dare arachidi TPO in ospedale



Come si dovrebbe fare e valutare il Test di provocazione orale per alimenti

Norme pratiche di comportamento

*Commissione Allergie Alimentari, Anafilassi e Dermatite Atopica della SIAIP
Commissione Diagnostica Allergologica della SIAIP*

Quadro clinico e storia clinica	indicazioni al TPO	SETTING
* * <u>1)anafilassi verso alimento</u> * * * * <u>2)reazione allergica generalizzata</u> * o a carico di un singolo organo * di entita' importante con IgE specifiche * * <u>3)reazione a carico di un singolo organo</u> * vomito ,orticaria,s.respiratori * con IgE specifiche * * <u>4)reazione lieve o soggettiva per un alimento</u> * poco importante per alimentazione (KIWI) * con IgE specifiche per alimento * * <u>5)FPIES</u>	indicato a distanza per valutare tolleranza alla diagnosi o a distanza indicato da valutare se necessario o se richiesto dai genitori alla diagnosi o per acquisizione tolleranza indicato per valutare tolleranza	ospedale ospedale ospedale ospedale ospedale

6) D. Atopica di entità moderata grave resistente a terapia topica, senza altri sintomi allergici e con IgE specifiche	indicato	ospedale
* * 7) D. atopica non grave ma con famiglia convinta di AA e quindi propensi ad interpretare ogni sintomo come allergico	indicato	ospedale
* * 8) introduzione di un alimento mai assunto in precedenza ma con IgE specifiche verso alimento	indicato	ospedale
* * 9) reintroduzione di un alimento consumato comunemente (es. latte) impropriamente escluso dalla dieta per diversi mesi dopo avere trovato IgE specifiche senza sintomatologia	indicato	ospedale
* * 10) reazione allergica tardiva e non IgE mediata (diarrea cronica, proctocolite allergica, GER) con negatività delle IgE specifiche	indicato	ambulatorio

Pavesini e allergia all'uovo
 Seguo un bambino di 9 mesi, che circa un mese fa ha avuto una reazione anafilattoide alla prima assunzione di albume. I genitori non si rassegnano all'esclusione dalla dieta di uovo in tutte le sue forme e vorrebbero, se lo ritiene opportuno, farsi valutare presso il suo Centro di allergologia.
 I test allergici cutanei e le IgE specifiche sono risultati francamente positivi per le proteine dell'uovo.

Una reintroduzione dell'uovo come tale (cioè crudo) prevede più di un accesso al nostro Servizio (come da progetto "lattanti al bivio" almeno tre-quattro volte, se tutto va bene) e, francamente, mi sembra troppo impegnativo per la famiglia, considerata la distanza e il tipo di alimento: l'uovo crudo è un alimento non certo fondamentale nella dieta di un bambino. Mentre certamente proverei a introdurre da subito i derivati dell'uovo, in particolare l'uovo cotto in matrice di frumento (biscotti, torte, tagliatelle ecc.). Nella nostra esperienza, sotto l'anno di età, quasi nove bambini su dieci allergici all'uovo crudo tollerano l'uovo cotto in matrice di frumento.
 Il tentativo lo facciamo offrendo il *Pavesino* (ricchissimo di bianco d'uovo) e partendo da una punta di biscotto con raddoppi ogni 15 minuti, fino ad arrivare a una dose di 2, o 3, ma anche 4 *Pavesini*, se il bambino li gradisce. Le reazioni, come detto, sono rare e mai impegnative, almeno nella nostra vasta esperienza. Tutto questo anche per dire che Le consiglieri di farlo direttamente a Pistoia (nel suo ambulatorio). L'importanza di non sospendere i derivati cotti dell'uovo è legata anche al fatto che, monitorando il movimento degli anticorpi IgE e IgG4 specifici, abbiamo potuto osservare in questi bambini una continua riduzione delle IgE e in paral-

lelo aumentano le IgG4 (spia della risposta tollerogena) e questo, non solo verso l'ovomucioide, proteina termostabile del bianco d'uovo, ma anche verso l'ovoalbumina che, essendo termolabile, nei prodotti da forno dovrebbe essere degradata e meno riconosciuta. Questo significa che, mangiando i *Pavesini*, un bambino, oltre a introdurre nella dieta quasi tutti gli alimenti importanti per la sua età, progredisce pure nel percorso che lo porterà in breve a tollerare anche l'uovo crudo.

JOLIE

Dermatite Atopica comparsa a 3 mesi di vita

Allattamento al seno per 15 mesi

Dieta di esclusione per LV

A 8 mesi IgE specifiche :

Latte	8	ku/L
Lattalbumina	9,52	ku/L
Lattoglobulina	1,09	ku/L
Caseina	8,25	ku/L
Ovalbumina	1,95	ku/L
Ovomucoide	0,18	ku/L

Merluzzo, grano, soia → negativi



JOLIE

Introduce uovo e pesce senza problemi

Assume Neocate → Polilat

A 18 mesi sta bene per la DA

Prick test

Caseina	3 mm
Lattalbumina	3 mm
Lattoglobulina	3 mm
Ovalbumina	neg
Ovomucoide	neg



JOLIE

Madre favorevole alla reintroduzione del latte

Bambina curiosa per il cibo ,assaggia volentieri cose nuove

Inizia con un cucchiaino di parmigiano nella minestra,

Dopo 2 settimane si passa a 2 cucchiaini a pranzo e cena

Solo lieve arrossamento periorale

Programmo l'introduzione di Yogurt in ambulatorio:

In 3 ore mangia un vasetto intero di Yogurt

e da allora non più problemi con il latte



Ped. Med. Chir. (Med. Surg. Ped.), 1987, 9: 399-404

399

Incidenza dell'asma da allergia alimentare in età pediatrica

Incidence of food-dependent-IgE mediated asthma in children

Novembre E.^o, Veneruso G.^o, Sabatini C.^o, Bonazza P.^o, Bernardini R.^o, Vierucci A.^o

asma da A A → 5-7%

Gli alimenti più frequenti → LATTE UOVO ARACHIDI pesce e frutti di mare

**Non ci sono manifestazioni isolate di asma da allergia alimentare
Costante presenza di disturbi cutanei o gastroenterici associati**

Rischio

per cutipositività più elevata e più alimenti positivi
per i casi di allergia alimentare con espressione asmatica

Attenzione ai casi di AA nascosta :

anafilassi con sforzo fisico (EIA), assunzione di ASA, di additivi,
con infezioni intestinali

Sindrome Orale Allergica (OAS)

Le reazioni crociate tra le proteine di alcuni pollini e di alcuni vegetali freschi portano alla OAS (Sindrome Orale Allergica) che può essere considerata una forma di allergia da contatto limitata esclusivamente all'orofaringe e solo raramente ad altri organi

STADI DELL'OAS

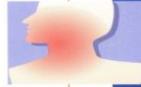
I STADIO

Compagno sintomi da "contatto" della mucosa orale: prurito orofaringeo, papule orali, gonfiore delle labbra



II STADIO

Sintomi da contatto con altre mucose: difficoltà della deglutizione, vomito, gastralgia, diarrea



III STADIO

Sintomi generalizzati: orticaria ed edema della glottide



IV STADIO

Shock anafilattico



Silvia

DA ,asma ,pollinosi

PT → Acari, graminacee, alternaria, olivo, cane e gatto.

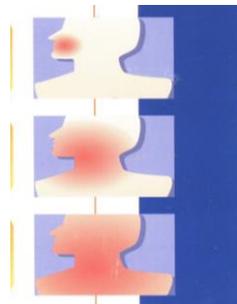
Routine alimenti solo soia ++ ma no sintomi

A 9 anni in pizzeria

mangia pizza con noci, insalata di mare e beve coca cola.

E dopo poco

- * Edema delle labbra
- * Orticaria al volto e tronco
- * Prurito in gola
- * Tosse
- * Difficoltà a deglutire
- * Lieve asma



Silvia

Reazioni simili in un anno e mezzo

Con del pesce che aveva sempre mangiato

A una festa sul mare

→ schiacciata con nutella, cocomero, melone.

Stesse reazioni con un Kaki o diospero

E con finocchio

Tutti alimenti che in passato aveva sempre tollerato



A Grosseto

Prick test per

Alberi

Pioppo, tiglio, olmo +++

Nocciolo, ontano, platano, quercia ++

Epiteli

Coniglio ++

Pannello pesci (17) negativi

Alimentari allargati (40)

Ceci +++

Prick by prick

Noce ++++

Melone ++++

Cocomero ++

Ceci +

Inviata a Firenze al Meyer

Viene valutata in un Centro universitario:
Esegue prick by prick con frutta fresca:

	pomfo	eritema
Albicocca	5	10
Ciliegia	4	8
Fragola	4	10
Nespola	4	8
Prugna	3	6
Mela rossa	1	2
Pera	0	0
Mela golden	0	0

con Immunocap
Trovata
sensibilizzazione alla
PROFILLINA
un
PANALLERGENE
comune a pollini e
frutta e verdura

Ilaria 13 aa

Dermatite atopica nei primi aa
Ha sempre avuto problemi
con la frutta fresca e con i succhi di frutta
di pesca e mela → mal di pancia e nausea

A 5 aa un episodio di prurito orofaringeo
ed eritema al volto seguito da
angioedema regredito spontaneamente
dopo succo alla pesca



Saltuaria orticaria quando toccava una pesca fresca
Per un po' tolta la pesca dalla dieta
Finisce al PS dopo che ha bevuto un frullato con
banana e mela e un po' di succo alla pesca → fa
infusione liquidi, cortisonici e antistaminici

Valutazione allergologica → pesca e mela → 3 mm
Netta per LIPID TRANSFERT PROTEIN → 6 mm

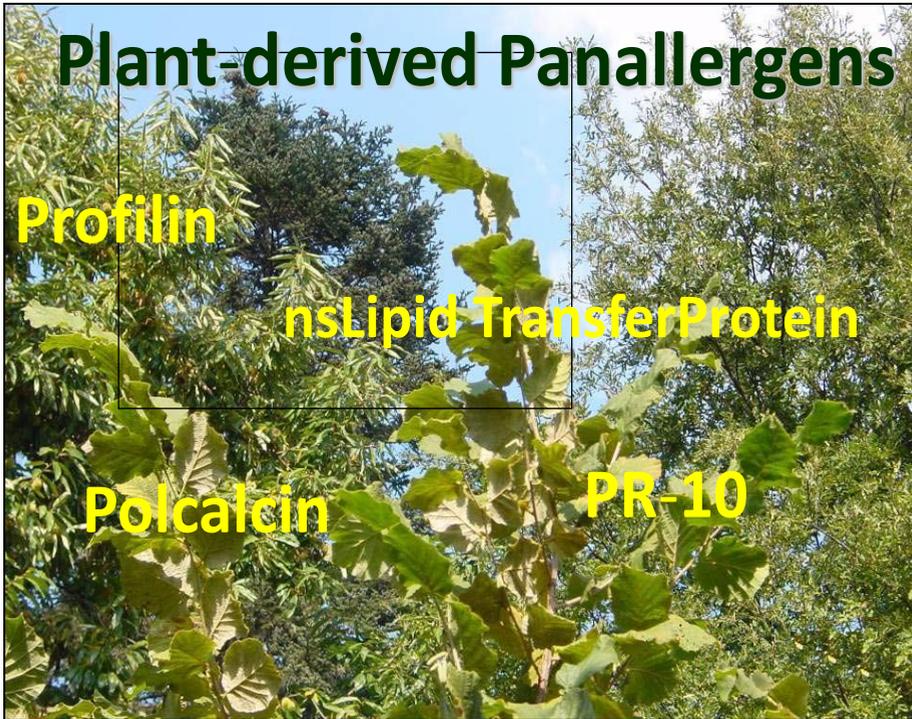
Plant-derived Panallergens

Profilin

nsLipid Transfer Protein

Polcalcic

PR-10



Allergens in a pollen grain
(es. Phleum pratense)
(Timothy grass, Coda di Topo)

grass pollen

Phleum

Lolium

Birch

Mugwort

Phl p 1
Phl p 2
Phl p 3
Phl p 4
Phl p 5
Phl p 6

Lol p 1
Lol p 2
Lol p 3
Lol p 4
Lol p 5
Lol p 6

Bet v 1

Art v 1

specific



CBP
or
profilin



Phl p 7
Phl p 12

Lol p 7
Lol p 12

Bet v 4

Art v 5

Bet v 2

Art v 4

Panallergeni

Panallergeni sono molecole allergeniche, di origine differente e non necessariamente correlata, aventi **un determinante antigenico comune**, che possono provocare sensibilizzazione allergica e reazioni crociate

Panallergeni di origine vegetale:

- Proteine di difesa (es. Pathogenesis-Related Protein e LTP)
- Proteine strutturali e metaboliche (es. profiline)
- Calcium binding Protein (Polcalcins)
- Cross-Reactive Carbohydrate Determinant (CCD)
- Isoflavono-reduttasi

Panallergeni di origine animale:

- tropomiosina (molluschi, crostacei, lumache, insetti, acari)
- albumine (latte, carni, uova, epiteli animali)
- a-livetine (piume, uova)

Molti pollini contengono profilina allergenica e tra questi:

Graminacee

Artemisia

Betulla (Bet v 2)

* anche lattice (Hes b 8)

Le profiline si trovano in alimenti vegetali

Pera (Pyr c 4), ciliegia (Pru av 4), pesca (Pru p 4)

Nocciola (Cor a 2), arachide (Ara h 5)

Sedano (Api g 4)

Banana (Mus p 4),

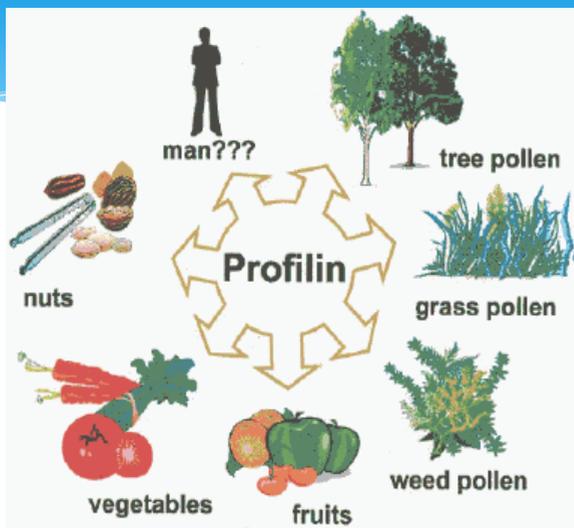
ananas (Ana c 1)

Melone (Cuc m 2)

Pomodoro (Lyc e 1)

Soia (Gly m 3)

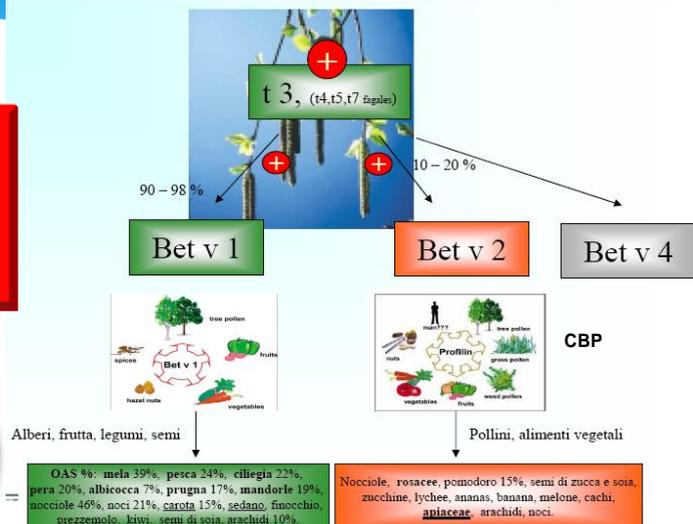
Profiline



- * Il 20% dei pollinosi ha allergia alla profillina
- * Chi ha sensibilizzazione ad almeno 6 pollini
- * ha nel 50% dei casi IgE anti profillina
- * Il 10-30 % di chi ha allergia alimentare e pollinosi
- * E' Profillina +

Betulla verrucosa e panallergeni

Termolabile, si associa ad OSA e a reazioni allergiche a frutta e vegetali nell'Europa del Nord



Prima sensibilizzazione primaria al polline di betulla poi sintomi allergici dopo ingestione di proteine omologhe Bet v 1 correlate → frutta (mela, pesca, pera, ciliegia, kiwi), → noci (nociola) e vegetali (carota, sedano, prezzemolo)

Lipid Transfer Protein (LTP)

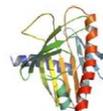
LTP trasferisce i liposomi nei mitocondri e svolge attività antimicrobica. L'allergene è prevalentemente concentrato nella buccia (7 volte di più rispetto alla polpa).

- Piccole molecole di 9Kda resistenti al calore, ai processi di conservazione alimentare e alla digestione proteolitica. **Non tutte le LTP sono allergeniche**

- Identificate come allergeni delle **Prunoidee** (pesca, albicocca, prugna, ciliegia), delle **Rosacee** (mela, pera), di altri alimenti ed in vari pollini.

- Pru p3, Par j2, Cor a8, Mal d3, Zea m 14, Pla a 3, Pyr c3,

- L'LTP è l'allergene chiamato in causa nei soggetti con SOA non associati a pollinosi nell'area Mediterranea in quanto il paziente si può sensibilizzare direttamente attraverso la via gastrointestinale (es. pesca). **Sono associate spesso a sintomi sistemici anche gravi**



Allergene	Alimento
All e LTP	Cipollia
Asp h LTP	Arachide
Asp o 1	Asparago
Bra o 3	Broccolo
Bra r LTP	Rapa
Cas s 8	Castagno
Cit f 3	Limone
Cit s 3	Mandorlo
Cit s 3	Albicocco
Cit o 8	Nocciola
Dau c LTP	Carota
Fra o 3	Fragola
Hef a 3	Grano
Hef b 12	Latte
Hef v LTP	Orzo
Jug r 3	Noce
Lac cs 1	Latte
Lyc e 3	Pomodoro
Mal d 3	Mela
Ory s LTP	Riso
Pru ar 3	Albicocco
Pru av 3	Ciliegia
Pru o 3	Prugna
Pru du LTP	Mandorla
Pru p 3	Pesca
Pun g LTP	Melagrano
Pyr c 3	Pera
Ros r LTP	Rosa
Rub r 3	Lampone
Ten o 14	Grano
Ten s LTP	Fieno
Vit s 1	Uva
Zea m 14	Mais

-L'allergia all'LTP può manifestarsi a qualsiasi età

-crossreattività tra LTP di vari alimenti

**-Chi è monosensibile lo è per tutta la vita
Oppure
Svilupperà sensibilizzazioni multiple ?**

-IgE specifiche non implica allergia clinica

-frutta o vegetali contenenti LTP evitati solo se sintomi dopo esposizione

-alcuni pazienti mangiano pesca sbucciata senza accusare i sintomi

-Al momento descritte 36 LTP che agiscono quali allergeni una volta ingeriti

Profilina	Termolabile Gastrolabile SOA lieve	
PR-10	Termolabile Gastrolabile SOA medio-lieve	
LTP	Termostabile Gastrostabile Anafilassi	

Utilità nella diagnostica di avere

Mald1/Ppru1 (Pr-10)	Profillina/Ppru4	LPT/pesca buccia
---------------------	------------------	------------------

Per orientarsi di fronte ad un paziente con sintomi di sindrome orale allergica

Quindi positività per un allergene → differente modello clinico

44 pazienti allergici alla pesca A Firenze → Test di provocazione

Due gruppi
 22 OAS + SS e 22 solo OAS

22 pz con sintomi respiratori stagionali senza AA come controllo

Risultati

PT per Pollini
 piu' positività per chi ha sintomi locali eccetto che per parietaria

Ricerche Positivà per

Prup1 (Pr-10)	Prup3 (LPT)	Prup4 (Profillina)
---------------	-------------	--------------------

Differenze

chi aveva OAS aveva livelli piu' elevati di Pru p4
 Non differenza tra LPT e Profillina in SS
 Non correlazione tra livello IgE per LPT tra Osas o SS

Con paziente LPT + che fare?

- 1) Sbucciare frutta
- 2) 1 frutto per volta
- 3) Frutta sciroppata è tollerata no i succhi di frutta
- 4) Non sport entro 3-6 ore da assunzione !?!
- 5) Attenzione Asa e inibitori di pompa
- 6) Ai primi segni di fastidio alla bocca interrompere assunzione
- 7) Non fare mai prick test di routine senza storia clinica:quindi no nella routine di base
- 8) Adrenalina che fare ???
- 9) Sempre condividere le decisioni



acari

lumache

molluschi, gamberi

Francesco oggi ha 10 aa
Allergico da sempre agli acari
rinite perenne e asma episodico
terapia costante per la rinite

episodio di SOA → minestra di pesce con vari
crostacei portato al PS fatta anche adrenalina
per aerosol

Vive sul mare il pesce lo ha sempre mangiato
Dopo questo episodio tollera pesce cucinato
lesso o al forno non mangia crostacei
Se assaggia zuppa di pesce → subito fastidio tipo
SOA

Rast da 600 IgE totali
Acari >100 UI/ml
Gamberetto 27 UI/ml

Prick test

Acari 4 mm

Gamberetto 3 mm

Altri tipi di pesce → tutti negativi

Alimentari allargati circa 40 allergeni → neg

IPT e Profilina neg

Allergeni del Dermatofagoide Pteronissinus



Der p 1 cysteine protease

Der p 2

Der p 3 trypsin

Der p 4 amylase

Der p 5

Der p 6 chymotrypsin

Der p 7

Der p 8 glutathione transferase

Der p 9 collagenolytic serine prot

Der p 10 tropomyosin

Der p 11 paramyosin

Der p 14 apolipoprotein like prot.

Der p 20 arginine kinase

Allergy to different fish species in cod-allergic children: *in vivo* and *in vitro* studies

de Martino M, Novembre E, Vierucci A. J Allergy Clin Immunol 1990; 86: 909-914

De Martino '90 → allergia al merluzzo indice affidabile di allergia al pesce
ma

Alcuni potrebbero anche tollerare specie diverse

Quindi prick test e se negativi TPO per introdurre queste specie di pesce

20 bambini storia clinica e pos PT + al merluzzo

Andando a indagare altre 17 specie di pesce

60% storia pos per reazioni con assunzione

SPT pos 85% verso altri tipi di pesce

piu' frequenti erano anguilla spigola dentice sogliola e tonno

SPT pos indice affidabile di allergia al pesce

Ma siamo sicuri che si debbano togliere tutti i tipi di pesce ?

Expression levels of parvalbumins determine allergenicity of fish species

The parvalbumins of cod, whiff and swordfish are highly cross-reactive. The high amino acid sequence identity among cod, whiff and swordfish parvalbumins results in the observed IgE cross-reactivity. The low allergenicity of swordfish is due to the low expression levels of its parvalbumin.

swordfish parvalbumin	1 mg/100gr
cod parvalbumin	20 mg/100gr
whiff parvalbumin	20 mg/100gr

Effects of industrial processing on the immunogenicity of commonly ingested fish species

Smoked salmon, haddock, and mackerel had increased IgE binding and novel bands at 30kDa. Chemically processed (salt/sugar cured, canned, fermented) cod, salmon, trout and pickled herring had reduced or abolished IgE binding. One patient, however, had increased IgE binding to these products. Process-induced changes in fish protein immunogenicity were more dependent on process, rather than species, although individual responses varied.

Griesmeier U et al. *Allergy* 2010, 2, 101-11

Sletten G et al. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;145:223-35

Per es .nel tonno

la parvalbumina è piu' concentrata nel muscolo bianco rispetto che al muscolo rosso ma il muscolo bianco anteriore ne contiene di piu' del bianco posteriore

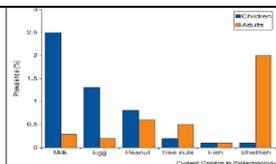
Poi i processi di preparazione e cucina alterano l'allergenicita' per cui il problema è complicato

La cross reattività tra le varie parvalbumine è di circa il 50%

Allergia al pesce: applicazione clinica

- In caso di sensibilizzazione al pesce conviene consigliare una esclusione assoluta di tutti i tipi di pesce
- Utilità DM= modesta
- Solo in casi particolari, e quando vi sia una espressa volontà del paziente, i pesci meno allergizzanti (minore omologia ? , minor contenuto di parvalbumina? denaturazione industriale?) possono essere testati in ambiente protetto previa valutazione allergologica globale.

Parvoalbumina



Se allergico a:	Rischio di reazione ad almeno uno:	Rischio:
Pesce salmone	Altri pesci pesce spada sogliola	50%
Crostacei gamberetto	Altri crostacei granchio aragosta	75%

Fig. 2. Cross-reattività tra pesci e frutti di mare [da Sicherer et al., 2004⁴, mod.].

Tropomiosina

Crostacei → gamberi mazzancolle aragoste e granchi

Molluschi → cozze vongole telline cannolicchi ostriche fasolari seppie calamari polpi

Lieve (cute e sottocutaneo) Eritema generalizzato, orticaria, edema periorbitario o angioedema

Moderata

(interessamento respiratorio, cardiovascolare e gastro-intestinale)
 Dispnea, stridore, wheezing, nusea, vomito, stordimento presincope, sudorazione, senso di costrizione alla gola o al torace o dolore addominale

Severa (ipossia, ipotensione o interessamento neurologico)

Cianosi o sat. O₂ ≤ 92%, ipotensione, confusione, collasso, perdita di coscienza o incontinenza

ANAFILASSI

Quadro clinico

	Cutaneo	Gastrointestinale	Respiratorio	Cardiovascolare	Neurologico
1	Prurito e eruzione cutanea localizzata della faccia, degli occhi, ecc. (orticaria angioedema localizzato)	Prurito in bocca Lieve gonfiore delle labbra	---	---	---
2	Prurito e eruzione cutanea diffusa (orticaria angioedema generalizzato)	Come sopra + dolori addominali e/o nausea e/o vomito	Ostruzione nasale e/o starnuti ripetuti	---	Variazione nel comportamento o malessere
3	Come sopra	Come sopra + vomito ripetuto o rigonfiamento della lingua	Secrezioni e marcata ostruzione nasale sensazione di prurito o gonfiore o ostruzione della gola	Tachicardia (aumento della frequenza cardiaca > 15 battiti/min.) pallore	Variazione nel comportamento o malessere più ansia
4	Come sopra	Come sopra + diarrea	Come sopra + raucedine, tosse abbondante, difficoltà nel deglutire, o nel respirare, asma, colorito blaugastro delle unghie o delle labbra (cianosi)	Come sopra + lieve alterazione del ritmo cardiaco o abbassamento della pressione arteriosa	Come sopra + confusione mentale e/o sensazione di morte imminente e/o collasso
5	Come sopra	Come sopra + perdita di controllo dell'intestino	Come sopra + più arresto respiratorio	Severa bradicardia e/o ipotensione o arresto cardiaco	Perdita di coscienza

a cura della Commissione Allergie Alimentari Anafilassi e Dermatite Atopica della Società Italiana di Immunologia e Allergologia Pediatrica

(da Shearman 2003 e Australian Society of Clinical Immunology and Allergy 2003)

LIEVE

- Rimanere con il bambino ma cercare aiuto
- Somministrare un antistaminico:
- Prendere l'adrenalina autoiniettabile
- Osservare bene l'eventuale insorgere di altri sintomi

MODERATA

- Fare sdraiare il bambino e sollevare le estremità
- Somministrare un antistaminico
- Chiamare il 118 o portarlo al Pronto Soccorso

GRAVE

Somministrare adrenalina

- 1) Prendere l'adrenalina autoiniettabile e togliere il tappo
- 2) Puntarlo contro il muscolo anterolaterale della coscia
- 3) Premere con forza fino a che non si sente un click e mantenerlo premuto per almeno 10 secondi



- 4) Estrarre la siringa e massaggiare la sede della iniezione per almeno 10 secondi

Mantenere sdraiato il bambino
 Chiamare il 118 o portarlo ad un Pronto Soccorso



* Indicazioni alla prescrizione di Adrenalina autoiniezzabile

Assolute

Bambino con precedente episodio di anafilassi grave

- * Relative
- * Precedente episodio di anafilassi moderata grave associata a :
 - * -età' >di 5 aa
 - * -asma bronchiale in terapia preventiva
 - * -precedente episodi di A da frutta con guscio pesci e crostacei
 - * -dopo ingestione di minime quantità ,inalazione o contatto
 - * -da grano ,A da esercizio fisico ,interessamento delle vie respiratorie
 - * -zone con difficoltà di accesso al PS
 - * -dermatite Atopica
 - * -valori di IgE >10.000
 - * -in terapia con ACE inibitori o B.bloccanti

- * **NB obbligatoria spiegazione di come funziona**
- * **che i pazienti sappiano usare ADRENALINA**
- * **Essere sicuri del modello disponibile nella regione**
- * **Fastjekt CHEN Pen Jext Pen**
- * <https://www.youtube.com/watch?v=WkxHPvIZFYA>

Con questo ultimo link si può vedere il video dimostrativo della Chen Pen attualmente in distribuzione in Toscana.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *La diagnostica molecolare in allergologia. Alessandri Cl. et all.* Rivista di immunologia e allergologia pediatrica 05/2010.11-20
- 2) *Allergia alla frutta fresca in età pediatrica.* A cura della commissione di diagnostica immuno-allergologica della SIAIP. Rivista di Immunologia e allergologia pediatrica 05/2008.6-15
- 3) *Allergia al pesce e cross – reazioni. Dello Iacono Ir.et all.* Rivista di immunologia e allergologia pediatrica 02/2010.14-20
- 4) *Allergy to different fish species in cod-allergic children:in vivo and in vitro studies. De Martino M.et all.* J. Allergy Clin. Immunol.1990,86:909-14

- 5) *Correlation of anti-prup p3 IgE levels and peach allergy reactions in children. Novembre E. et all. Ann Allergy Asthma Immunol* 2012
- 6) *Gastrointestinal food allergy in infants. Morita H. et all. Allergology International.* 2013,62.297-307

DIBATTITO

Canciani

Quando hai la sindrome orale allergica, cioè questa reazione crociata tra allergeni respiratori e alimentari, quando sai che il paziente ha solo sintomi in bocca (quindi bruciore, etc.) ti senti tranquillo? Vai avanti? Che rischio ha questo paziente di avere manifestazioni sistemiche? Possiamo tranquillizzare il paziente?

Bonazza

Io credo che questa sia una di quelle situazioni in cui le cose vanno condivise, perché quando ci troviamo di fronte ad una sindrome orale allergica bisogna innanzitutto cercare di capire qual è l'alimento in questione. Ho partecipato, qualche anno fa, alle riunioni tra i pediatri e gli allergologi dell'adulto, e gli allergologi dell'adulto sono molto più aggressivi; dicevano che di fronte al potenziale rischio noi dobbiamo sapere di tutti se sono allergici o no, e quindi che bisogna mettere anche la profillina e i panallergeni nel pannello degli adulti. Quindi si trovavano tantissime positività che complicavano la vita. Se noi abbiamo un'allergia alla profillina, che è quell'antigene che è termolabile e gastrolabile, e che viene digerito, si può stare relativamente tranquilli; se però questo è un PR10, cioè quello della betulla, oppure un LPT la tranquillità è minore. Io, in tutti questi anni, non sono riuscito a darmi una risposta precisa, per cui quando mi trovo davanti a una cosa del genere condivido il rischio. Ho provato a stendere una specie di schema, per esempio: se hai una paziente LPT positiva, che fai? Naturalmente dobbiamo sbucciare la frutta poiché nella buccia si trova sette volte di più; un frutto alla volta; la frutta sciropata per la sua modalità di preparazione dovrebbe distruggere l'LPT. Lo sport non può essere praticato entro le 3 ore, perché il movimento fisico facilita l'assorbimento di queste cose; come l'attenzione agli antinfiammatori non steroidei e agli inibitori di pompa perché, per quanto il Professor Novembre non fosse d'accordo con gli allergologi degli adulti, loro dicevano che con LPT positivo, dai l'adrenalina, non dai

ASA, non inibitori di pompa, no allo sport, fare una dieta più stretta... Condividiamo il rischio con i nostri centri di riferimento cercando di non dare delle informazioni troppo aggressive, e soprattutto non andare a cercare un LPT se non abbiamo sintomatologia clinica. Il nostro compito è, di fronte ad un paziente con pollinosi che ci può dar da pensare qualcosa, quello di cercare di fare un'anamnesi accurata. Se li abbiamo, testiamo i tre panallergeni, condividiamo il rischio e poi, assieme al centro di riferimento e alla famiglia, decidiamo cosa fare; perché io non sono riuscito ad avere un comportamento unitario. O per lo meno, riesco a dare delle informazioni dopo aver parlato con il centro di riferimento, in questo modo l'autorità, l'autorevolezza del centro universitario ci consente di ragionare un po' più in tranquillità.

Colacino

Volevo chiedere se, in caso di allergia alimentare, oltre all'evitamento dell'alimento in causa, è ancora indicato prescrivere l'evitamento degli alimenti ricchi di istamina.

Bonazza

Ho fatto la mia tesi di specializzazione su una novantina di casi di orticaria cronica da pseudoallergie alimentari; in quei tempi andava tanto di moda, però era la fine degli anni Ottanta, con gli anni è diventata sempre meno importante e nelle indicazioni, quando uno va al pronto soccorso per una reazione orticarioide, in teoria il foglio con tutti gli alimenti istamino-liberatori non viene dato più. L'adulto è molto più aggressivo nei nostri confronti, per esempio in un caso di anafilassi da esercizio fisico la dieta senza alimenti istamino-liberatori la dà sempre. Perché è un po' caduta di moda? Perché si è visto che (io in quei tempi facevo i test di provocazione con la tartrazina, il sodio benzoato e l'acido salicilico) c'è una netta variabilità individuale, c'è una netta variabilità anche negli additivi alimentari e negli elementi contenenti istamina, e anche nel momento clinico in cui si trova il soggetto; perché una stessa quantità di additivo alimentare in momenti diversi può dare delle reazioni completamente diverse, quindi il consiglio che io dò ai miei pazienti, soprattutto nelle forme di orticaria cronica più che nei casi di allergia alimentare, è di guardare quali alimenti possano facilitare la reazione. Non faccio una dieta, perché gli si complica la vita, fare una dieta senza additivi è estremamente complicato, ci si avvicina molto a una dieta elementare.

Canciani

Alberto, ti coinvolgo: cerco sempre di evitare il più possibile di fare esami e cerco di tranquillizzare le persone, non per nascondere il problema ma perché credo, come dice Paolo, che agli adulti facciano fare davvero troppi

esami, e mi viene il dubbio che lo facciano più per se stessi che per il paziente. Per esempio nella sindrome orale allergica che ha solo sintomi in bocca io non faccio niente, dico di mangiare l'alimento cotto, di scaldarlo, oppure se crea tanti disturbi di non assumerlo, ma non vado oltre, perché nella mia esperienza, ma vorrei sentire anche la tua, chi ha soltanto sintomi in bocca non va in shock.

Martelli

Sì, è di fatto anche la mia esperienza, nel senso che, quando il bambino o il ragazzo (più spesso il ragazzo) ti dice che ha una sindrome orale allergica, tu hai già fatto due diagnosi contemporaneamente, cioè hai fatto la diagnosi di SOA, e non c'è dubbio, e hai fatto anche la diagnosi di sensibilizzazione, verosimilmente, ad un allergene non forte, diciamo così, che quindi in realtà il bambino ha già fatto un test di provocazione orale: nel momento in cui ti racconta quello che si è verificato a domicilio, non hai bisogno di ri-testare una situazione che lui ti racconta già in maniera estremamente precisa e sintetica, dicendo che ha prurito al cavo orale, magari un po' di prurito in gola, etc... quindi di fatto anch'io raramente faccio cose di questo genere. Se, ovviamente, ci sono delle situazioni molto particolari indubbiamente il comprovare il fatto che sia sensibilizzata una proteina minore come per esempio una profillina e non abbia invece una sensibilizzazione all'LTP può in casi particolari servire. Ma in linea di massima non lo faccio.

DAL PAZIENTE AL LABORATORIO "AND BACK AGAIN". IL CONTRIBUTO DELLA DIAGNOSTICA DI LABORATORIO.

D. Visentini

*SOS di immunopatologia e Allergologia diagnostica di Laboratorio, DPT di
Medicina di Laboratorio, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine*

Introduzione

La diagnostica di Laboratorio nell'ultimo decennio ha assunto rilievo fondamentale nella diagnosi nonché nel monitoraggio della malattia allergica. Con lo sviluppo delle tecniche proteomiche, dalla metà degli anni '90 si è assistito alla nascita dell'allergologia molecolare che, introdotta nel Laboratorio Clinico intorno al 2005, ha fornito nuove conoscenze e diverse modalità sia nell'effettuare una diagnosi sempre più accurata, sia nella prescrizione della terapia.

Cenni di immunologia

Per meglio comprendere il significato dei test di Laboratorio è utile partire da aspetti di immunologia e fisiopatologia. Le allergie sono malattie causate da risposte immunitarie ad antigeni ambientali, di origine non microbica, innescate e stimolate da linfociti T helper che originano da linfociti T indifferenziati a sede linfonodale. Questi, attivati dal riconoscimento specifico dell'antigene processato e presentato dalle cellule dendritiche, si differenziano in linfociti T helper 2 (Th2), che migrano a livello tissutale e, mediante la produzione di interleuchine (IL), stimolano la risposta infiammatoria, e in linfociti T helper follicolari (Tfh) che, negli organi linfoidei, attivano i linfociti B specifici per gli allergeni. In risposta principalmente all'IL-4 (e forse anche IL-13) (**Diapositiva 1**), i linfociti B vengono stimolati allo scambio isotipico della catena pesante iniziando a produrre IgE. Carattere distintivo quindi della reazione allergica è la produzione di IgE che dipende dall'attivazione dei linfociti Tfh tramite lo stimolo dell'IL-4. Nell'individuo definito "atopico" o "allergico", IL-4 induce produzione di elevati livelli di IgE in risposta ad antigeni ambientali, mentre i soggetti normali producono altri isotipi immunoglobulinici (IgM e IgG) e solo piccole quantità di IgE. Le IgE specifiche per l'allergene (IgEs), sintetizzate e secrete dalle plasmacellule, entrano in circolo e si legano ai

recettori per Fc ϵ RI presenti sui mastociti e sui basofili, che vengono definiti “sensibilizzati” (**Diapositiva 2**). I mastociti derivano da progenitori midollari che migrano e si differenziano nei tessuti; in condizioni normali non sono riscontrabili in circolo, sono presenti in tutti i distretti dell’organismo, soprattutto in vicinanza dei vasi e dei nervi, nel subepitelio e negli organi linfoidi. I basofili sono granulociti circolanti, derivano da precursori midollari (linea maturativa differente da quella dei mastociti), che maturano nel midollo osseo. I mastociti e i basofili esprimono elevati livelli di un recettore per Fc ad alta affinità, specifico per le catene pesanti ϵ -definite Fc ϵ RI, in grado di legare anche IgE presenti ad una concentrazione molto bassa se confrontata con gli altri isotipi. I mastociti e i basofili (questi ultimi richiamati nel distretto tissutale dove è presente l’antigene), sono attivati dall’aggregazione dei Fc ϵ RI che si verifica solo in seguito al legame degli antigeni multivalenti (reintroduzione dell’antigene), con le IgE legate al recettore, ovvero che hanno sensibilizzato le cellule ancora quiescenti. L’attivazione dei mastociti innesca tre tipi di risposte: la secrezione del contenuto dei granuli, la sintesi e la secrezione di mediatori lipidici e la sintesi e secrezione di citochine. Molti degli effetti immediati correlati con l’attivazione dei mastociti sono dovuti al rilascio nell’ambiente extracellulare di amine biogene o amine vasoattive (principale mediatore tra queste è l’istamina) contenute nei granuli, che causano vasodilatazione, aumento della permeabilità endoteliale, contrazione della muscolatura liscia dell’intestino e dei bronchi. Le serin proteasi, tra cui la triptasi è la proteina maggiormente rappresentata e specifica dei granuli dei mastociti, contribuiscono al danno tissutale durante la fase tardiva delle reazioni di ipersensibilità immediata. La triptasi sierica è considerata marker importante di attivazione mastocitaria, determinabile in Laboratorio, sia nella sua forma attiva, sia inattiva, con metodo altamente sensibile e specifico. La rapida sintesi di mediatori lipidici (prostaglandine), derivati dall’idrolisi dei fosfolipidi di membrana, ha effetti sui vasi sanguigni, sulla muscolatura liscia bronchiale e sui leucociti. L’attivazione dei mastociti induce la trascrizione e neosintesi di varie citochine che contribuiscono all’infiammazione allergica o reazione di fase tardiva, insieme alle citochine prodotte dai linfociti Th2 reclutati nelle sedi delle reazioni allergiche. Gli eosinofili, i neutrofilo e i monociti sono le cellule principali che vengono attivate e richiamate, tramite le citochine, nella sede dell’infiammazione. Le reazioni descritte, immediata e infiammatoria, sono definite nel loro complesso “ipersensibilità immediata”.

L’allergenicità di un antigene, ovvero di una molecola in grado di stimolare un’ipersensibilità IgE immediata (**Diapositiva 3**), dipende anche dalla sua natura chimica (**Diapositiva 4**). Alcuni elementi comuni agli allergeni sono: il grado di glicosilazione, il basso peso molecolare (5-70 kD) e l’elevata solubilità nei fluidi corporei. Gli allergeni alimentari sono in

genere proteine glicosilate di piccole dimensioni e, probabilmente, queste caratteristiche strutturali proteggono gli antigeni dalla denaturazione e/o degradazione nel tratto gastrointestinale permettendo il loro assorbimento nella forma nativa. Le IgE tendono a riconoscere epitopi conformazionali ovvero derivati da aminoacidi non in sequenza che, in seguito al ripiegamento della catena proteica indotto dalle cariche dei residui glucidici, possono ritrovarsi vicini e costituire, in tal modo, nuove strutture antigeniche riconoscibili da un anticorpo. Ciò può spiegare perché nell'ambito delle allergie alimentari, solo le molecole resistenti alla denaturazione provocata dalla cottura o dagli enzimi digestivi, mantenendo inalterata la struttura secondaria e terziaria, e con essa gli epitopi rilevanti, possono causare allergia sistemiche nei pazienti sensibilizzati.

Ripercorrendo le diverse Linee guida per la diagnosi e il trattamento delle allergie alimentari o Food Allergy (FA), in **diapositiva 5 e 6** si trovano come esempio le Linee guida degli Stati Uniti del 2010, si leggono nella parte introduttiva alcune precisazioni importanti per comprendere un corretto approccio diagnostico. Tra queste vi sono: la definizione di allergia e dei termini "tolleranza" e "intolleranza", l'importanza delle IgEs nel dimostrare la reazione immunologica, il significato di sensibilizzazione IgE. "L'allergia alimentare è una malattia su base immunitaria che è diventato un serio problema di salute e colpisce circa il 5% dei bambini <5 anni e il 4% degli adolescenti e adulti, con una prevalenza che sembra in aumento." Una definizione clinica riassuntiva di allergia alimentare può essere la seguente: si tratta di una reazione avversa con effetti sulla salute, causata da una specifica risposta immunitaria, riproducibile, in seguito all'ingestione di un alimento. "Nonostante le reazioni allergiche agli alimenti comportino rischi severi per la salute, non ci sono attualmente trattamenti terapeutici, se non quelli per i sintomi e l'allontanamento dell'alimento." Per questo motivo è necessaria un'identificazione accurata dell'alimento fonte responsabile, al fine di raccomandarne l'eliminazione dalla dieta; ciò avviene soprattutto grazie alla diagnostica in vitro, in particolare con l'utilizzo degli allergeni molecolari. Si sottolinea anche la differenza tra allergia e intolleranza. Ad es. il latte può essere causa di reazioni avverse di tipo IgE mediato, in questo caso si tratta di allergia, e non-IgE mediato, dovuta a deficit, in genere parziale, di lattasi, l'enzima che scinde il lattosio, un disaccaride, in galattosio e glucosio. La sintomatologia dell'intolleranza è a carico del sistema gastroenterico manifestandosi con gonfiore e dolore addominale, diarrea. Diverso è il significato di "tolleranza" che indica una riduzione delle IgEs e del meccanismo immunologico da esse mediato, tale da non associare sintomi; si può affermare ad es. che un paziente è diventato tollerante ad un alimento a cui era allergico. Il termine "ipersensibilità" comprende reazioni avverse ad alimenti anche di tipo non immunologico. Per "sensibilizzazione" si intende

il riscontro nel siero del paziente di IgEs, ovvero si precisa la sola presenza di IgEs; ciò non è sufficiente per la diagnosi di FA IgE mediata, che richiede sia la sensibilizzazione sia lo sviluppo di segni e sintomi. Nelle **diapositive 8-9 e 10** sono riassunte le condizioni cliniche o sintomi indotti da FA a carico dei vari organi o apparati. Tra i sintomi gastroenterici, il vomito è tipico del bambino piccolo piuttosto che dell'adulto, mentre la sindrome orale allergica (SOA) è più frequente negli adulti. Questa è conseguenza di sensibilizzazione primaria a pollini, indotta da IgEs per proteine condivise tra alimenti e pollini, labili al calore e agli enzimi digestivi. La tabella in **diapositiva 11** mette in evidenza come, la sintomatologia manifestata in un gruppo di pazienti pediatrici (1-15 anni) con allergia a kiwi, sia stata per lo più di tipo sistemico, con prevalenza di orticaria e angioedema al volto; in 6 casi è stata diagnosticata anafilassi e un solo bambino aveva manifestato SOA senza altri sintomi associati.

Per un'accurata diagnosi di FA l'iter prevede un'anamnesi approfondita, l'esecuzione di test cutanei *in vivo* (prick test), l'esecuzione di test *in vitro* e, qualora necessario, il test di provocazione orale (gold standard). Il Laboratorio di Allergologia propone test estremamente sensibili ed accurati per la diagnostica *in vitro*, le IgEs, che, sebbene abbiano un costo superiore ai prick test, non necessariamente devono essere richieste in presenza o in seguito a questi. I tempi di richiesta, e di consegna del referto di Laboratorio, sono molto rapidi, in genere di alcuni giorni in funzione del percorso diagnostico effettuato. Può essere talvolta vantaggioso eseguire come primo step gli esami di laboratorio, in modo che il Pediatra di base possa già effettuare una diagnosi differenziale o dare un'indicazione diagnostica in attesa della visita allergologica pediatrica. In questa sede i test *in vitro* verranno valutati accuratamente in relazione alla storia del paziente e all'esito dei test cutanei. Il Laboratorio di allergologia propone attualmente test che, per semplicità/complessità di analisi e tipologia di approccio o fase di approfondimento dell'iter diagnostico in cui possono essere richiesti, a fronte di situazioni complesse o non chiare, sono definiti come test di primo fino al quarto livello. Considero in questa sede in dettaglio i primi tre, mentre non affronto il test di "attivazione *in vitro* dei basofili" che può trovare indicazione in ambito specialistico o di ricerca e il test di "inibizione IgE" che attualmente vede importante utilizzo per quanto riguarda la diagnosi di allergia a veleno di imenotteri.

I test IgE di primo livello si riferiscono all'utilizzo di allergeni di tipo estrattivo, ovvero macrocomplessi molecolari ottenuti tramite estrazione biochimica, in modo da mantenere il più possibile inalterata l'esposizione degli epitopi. L'utilizzo di questo tipo di allergeni può indicare la presenza di IgE (sensibilizzazione), ma non specifica per quali proteine o eventuali epitopi glucidici, che potrebbero essere specifici oppure cross-reattivi, cioè analoghi a molecole di altre fonti ritenute sensibilizzanti primari. I test di secondo livello comprendono gli allergeni molecolari che possono

essere di tipo ricombinante, ottenuti in laboratorio con tecniche di biologia molecolare tramite l'utilizzo di cellule transfettate, o di tipo nativo, prodotti per estrazione e successiva purificazione biochimica. Gli allergeni ricombinanti sono i più specifici e standardizzati, possono essere di tipo solo proteico, prodotti da cellule procariote, o di tipo glicoproteico per i quali si utilizzano cellule eucarioti ad es. del baco da seta. La scelta del tipo di molecola proposta dai Laboratori delle ditte produttrici è in base alla necessità di mantenere i siti leganti le IgE il più possibile simili a ciò che si manifesta in vivo. In caso di molecole dove si ritiene fondamentale riprodurre la struttura secondaria e terziaria, per mantenere gli epitopi conformazionali indotti dalle catene glucidiche, è utile la molecola come glicoproteina, nel caso in cui l'epito si trovi nella sequenza aminoacidica, l'allergene proposto è di tipo proteico. Gli allergeni molecolari nativi possono causare false positività per interferenza con epitopi glucidici estremamente comuni e non significativi dal punto di vista clinico (determinanti carboidratici cross-reattivi o CCD) (**Diapositiva 13 e 15**). In **Diapositiva 14** è riassunta la disponibilità attuale nel Laboratorio di Allergologia di Udine, in particolare per gli allergeni alimentari estrattivi e molecolari, completata dalla possibilità di eseguire un test con sistema multiplex microarray, che permette di eseguire in una stessa analisi, IgE per 112 allergeni molecolari, sia di allergeni respiratori sia alimentari. I vantaggi seguiti all'introduzione degli allergeni molecolari sono diversi e sono stati sempre di più compresi nel tempo. Per quanto riguarda le allergie alimentari i punti di rilievo associati all'utilizzo delle componenti molecolari sono dovuti al fatto che essi permettono di individuare la molecola che ha indotto le IgE, piuttosto che la sola fonte (allergene estrattivo), di distinguere la presenza di una polisensibilizzazione vera o primaria da una cross-reattività o positività secondaria, e soprattutto di evitare, in alcuni casi, il test di provocazione orale (**Diapositiva 16**). Il metodo IgE multiplex microarray, o test di terzo livello, è composto da un biochip che espone numerose molecole allergeniche in triplette, necessita di soli 30 ml di siero del Paziente ed è quindi vantaggioso in ambito pediatrico anche in caso di scarsità di prelievo. E' indicato in casi particolarmente complessi, in presenza di polisensibilizzazione evidenziata *in vivo* o *in vitro*, o per approfondire il profilo allergologico verso fonti alimentari delle quali non sono disponibili allergeni molecolari con i test tradizionali singoli o per i quali il profilo molecolare nel microarray è più completo (es. allergeni molecolari di kiwi, sesamo, grano saraceno, noce, nocciola, anacardio, crostacei); trova utilizzo anche in caso di rivalutazione di diagnosi precedenti poco accurate in base all'evidenza clinica (**Diapositiva 17**). Poiché il microarray ISAC (Immuno solid-phase allergen chip), è un test con costi elevati (120 E solo di materiale), di difficile interpretazione e ritenuto di approfondimento, è spesso eseguito sulla base di valutazioni

e scelte effettuate dal Medico di Laboratorio o Patologo clinico con competenze allergologiche. In genere viene concordato tra laboratorio e allergologo richiedente, non trova invece indicazione nella richiesta del Pediatra di base, se non estremamente appropriata ed accompagnata da quesito clinico, sintomatologia, eventuali test effettuati. Il test ISAC presenta, tuttavia, alcuni svantaggi di tipo analitico tra cui la bassa sensibilità per alcune molecole (per Cor 9, proteina di deposito di nocciola, per le proteine del gruppo LTP e per le proteine del latte e albume con IgE a basso titolo), la scarsità degli alimenti rappresentati (mancano ad es. molecole di leguminose che non siano arachide e soia, molecole di pomodoro, di mandorla, di frutti diversi dalle Rosacee e da kiwi), l'assenza di molecole disponibili con i test tradizionali singoli (Cor a 14 2S albumina di nocciola, Ana o 3 2S albumina di anacardiacee, Mal d 3 LTP di mela, e, tra i respiratori, Der p 23, fondamentale allergene maggiore di acari). Infine l'esecuzione di un test ISAC può avere come conseguenza l'evidenza di positività IgE inaspettate che quindi non potranno essere trascurate, soprattutto se dirette verso allergeni maggiori di significato clinico (**Diapositiva 18**). È quindi una metodica che richiede conoscenza ma anche grande esperienza, non di primo step o, se ritenuta necessaria, dovrebbe essere sempre valutata attentamente ed eventualmente completata da test IgE singoli, più sensibili e complementari. Nella **diapositiva 19** si evidenzia l'immagine di un microarray, ottenuta tramite analisi ed elaborazione dei segnali di luminosità delle molecole IgE positive, con un siero di un bambino polisensibilizzato, sia verso allergeni alimentari, sia respiratori. Nel referto visualizzato di seguito (**Diapositiva 20**) sono elencati gli allergeni target di alimenti di importanza clinica con il titolo IgE in unità arbitrarie ISU: Ses i 1 di sesamo e Act d 1 di kiwi. Il caso successivo riguarda un ISAC eseguito per completare la diagnosi di un serio sospetto di anafilassi a sesamo in un bambino di 3 anni e mezzo con IgE per allergene estrattivo positive: Ses i 1, allergene maggiore di sesamo è disponibile solo nel microarray, ed è molto importante identificare la molecola target che diventa un marker di malattia. L'analisi multimolecolare ha dato positività alimentari inaspettate tra cui una molecola importanti di kiwi e due di arachide (**Diapositive 21 e 22**). Tali positività dovranno essere approfondite in ambito ambulatoriale con rivalutazione dell'anamnesi ed eventuale test di provocazione orale se ritenuto opportuno. Gli step e l'iter diagnostico applicato ai diversi casi, non sempre sono gli stessi: i test di primo livello possono essere già sufficienti in caso di negatività o di singola positività per una fonte alimentare di cui non siano disponibili componenti molecolari, oppure può essere necessario continuare con test di secondo o direttamente di terzo livello. Per eseguire esami di laboratorio appropriati e adeguati ad ogni singolo caso, è necessario da una parte un continuo aggiornamento delle conoscenze e delle metodiche, e dall'altra un continuo confronto e comunicazione con

i clinici richiedenti, per concordare percorsi utili al fine della comprensione e gestione della malattia (**Diapositiva 24**).

Momento fondamentale nell'effettuare un referto allergologico da parte del Patologo clinico è il commento interpretativo. La complessità e numerosità dei test attualmente proposti, l'importanza di fare riferimento alle famiglie allergeniche (es PR10, LTP, proteine di deposito dei semi) e alle rispettive molecole (es Pru p 3 LTP di pesca, Cor a 14 2S albumina o proteina di deposito di nocciola), piuttosto che alle fonti (es pesca, nocciola...), comporta una certa difficoltà di interpretazione per i Medici richiedenti, anche specialisti. Il Patologo clinico con competenze allergologiche deve quindi essere in grado di spiegare il significato dei risultati ottenuti con i test molecolari e il percorso diagnostico eseguito. Questo è possibile solo se riceve le informazioni cliniche associate alla richiesta di IgEs, in modo da valutare la scelta di pannelli di allergeni e gli allergeni singoli più adeguati e personalizzati per quel Paziente. Per non eseguire test allergologici "non appropriati" il Laboratorio di allergologia di Udine, già da diversi anni, ha stabilito un percorso in cui si propone al Paziente (o ai genitori in caso di bambini), con richiesta di IgEs, prima del prelievo, un breve report anamnestico con quesiti semplici ma molto utili; questi possono e dovrebbero essere posti anche in sede di ambulatorio di base. La scheda è compilata con il supporto del personale infermieristico. In base ai risultati ottenuti con gli allergeni estrattivi (test di primo livello), il Patolo clinico può decidere l'integrazione dei test con allergeni molecolari, se ciò aumenta il valore informativo del referto (**Diapositive 25 e 26**). Il percorso di appropriatezza inizia con l'impegnativa del Medico richiedente che deve essere adeguatamente compilata in ogni parte: il test da selezionare su impegnativa elettronica corrisponde al codice di tariffario regionale "90.68.1 IgE specifiche allergologiche fino a 12 allergeni", ora disponibile anche con le seguenti formulazioni: "... pannello alimenti principali pediatrico", o "... pannello alimenti secondari pediatrico o approfondito (riportati in dettaglio nelle ultime diapositive allegate). È fondamentale e richiesto il quesito clinico, come negli esempi delle impegnative in **diapositiva 27 e 28**. Alcuni esempi di "quesito clinico" possono essere i seguenti: "Dermatite", "Episodi di orticaria di probabile origine allergica", "Orticaria e rinocongiuntivite dopo assunzione di noce, prick test negativo", "Anafilassi a sesamo". Naturalmente più è dettagliato il quesito, più assume valore per la scelta dei test del primo step e per i successivi. Quesiti non appropriati come "Accertamenti", "IgE totali alte", "Intolleranza alimentare" o "Procedure di prevenzione", non dovrebbero essere indicati (**Diapositiva 29**). In **diapositiva 30** si evidenzia come, a fronte di una richiesta non esplicativa, con quesito non appropriato, il questionario proposto al momento del prelievo abbia fornito e suggerito informazioni necessarie per l'esecuzione dei test adeguati al Paziente, cui è seguita la formulazione di un referto utile per la gestione clinica.

La continua scoperta di nuovi allergeni e l'introduzione degli stessi nel Laboratorio clinico, l'assenza di molecolari per alcune fonti (mandorla, pomodoro, legumi classici, banana...), rende ancora difficile identificare percorsi diagnostici ben definiti, e questo riguarda soprattutto la FA. Se per l'arachide sin dal 2009 sono disponibili tre allergeni molecolari maggiori (Ara h 1, Ara h 2 e Ara h3: proteine di deposito dei semi) e due parzialmente cross-reattivi (Ara h9 PR10 e Ara h8 LTP), e solo nel 2018 è stata introdotta un'altra componente importante simile ad Ara h 2 (Ara h 6), per la nocciola fino al 2014 erano conosciuti ed utilizzati due allergeni molecolari non specifici, appartenenti al gruppo delle proteine PR10 e LTP (Cor a1 e Cor a 8). Sebbene Cor a 8 LTP presenti importanza come allergene alimentare, in molti casi con evidenza di allergia sistemica, non veniva riscontrato come molecolare target. Il profilo allergologico di pazienti con allergia severa a nocciola e Cor a 8 LTP IgEs negativo, è stato chiarito solo successivamente, quando dal 2014, sono stati prodotti due allergeni molecolari appartenenti al gruppo delle proteine di deposito dei semi, Cor a 9 e Cor a 14. Questi ultimi si sono rivelati markers di allergia grave con una sensibilità del 90% se utilizzati associati (**Diapositive 31-33**).

Segue la presentazione di alcuni algoritmi diagnostici di allergie alimentari con gli allergeni molecolari rispettivi e il significato clinico:

1- Gli allergeni molecolari maggiori del latte e dell'albume: trovano utilizzo nella diagnosi di allergia, associano diversa prognosi, e sono indicati nel monitoraggio della desensibilizzazione (**Diapositive 34-38**). Il decorso di una desensibilizzazione per latte e albume può essere seguito con la sola richiesta delle IgEs per l'allergene molecolare target (es caseina di latte o ovomucoide di albume).

2- Gli allergeni molecolari degli alimenti di origine vegetale: frutti e semi (**Diapositive 39 e 40**):

- le molecole termo- e gastro-stabili appartengono al gruppo delle proteine LTP e delle proteine di deposito dei semi: sono associate a vera sensibilizzazione e correlano con rischio di allergia severa;
- le molecole labili al calore e agli enzimi gastrici appartengono al gruppo delle proteine PR-10 e delle Profiline: sono cross-reattive o parzialmente omologhe ad allergeni di pollini e si associano in genere a SOA (sindrome orale allergica).

3-Gli allergeni e i complessi proteici del grano (frumento) (**Diapositive 41-43**):

- le proteine insolubili e resistenti al calore sono allergeni alimentari e appartengono al complesso proteico del glutine: glutenine e gliadine (le gliadine sono proteine di deposito dei semi). Sono disponibili due allergeni molecolari maggiori la cui positività IgE si associa con

allergia alimentare: Tri a 19 omega-5 gliadina, marcatore di allergia a frumento indotta da sforzo (anafilassi, orticaria), tipica dell'età adulta (non esclusa però nel bambino) e Tri a 14 LTP che correla con allergia a frumento soprattutto nel bambino e si può associare anche ad asma a contatto con farina. Tri a 14 presenta bassa omologia con altre LTP, non è compresa nel glutine, ma migra con la frazione delle albumine/globuline;

- albumine e globuline di grano sono proteine solubili e si denaturano con la cottura: non sono allergeni alimentari, ma sono presenti nella farina e possono causare asma a contatto con la stessa (malattia professionale).

È evidente che un'eventuale positività per l'allergene estrattivo in toto di grano deve essere approfondita con la ricerca IgE per glutine, profilina (anch'essa presente nel frumento), e per gli allergeni molecolari Tri a 14 LTP e Tri a 19 omega-5 gliadina, qualora vi sia indicazione o sospetto clinico.

Allergie alimentari: caratteristiche e fisiopatologia

Sono malattie causate da risposte immunitarie ad antigeni ambientali, di origine non microbica, che coinvolgono:

- Immunoglobuline E (IgE)
- Linfociti T helper
- Mastociti e Basofili
- Eosinofili

IL-4
IL-5
IL13

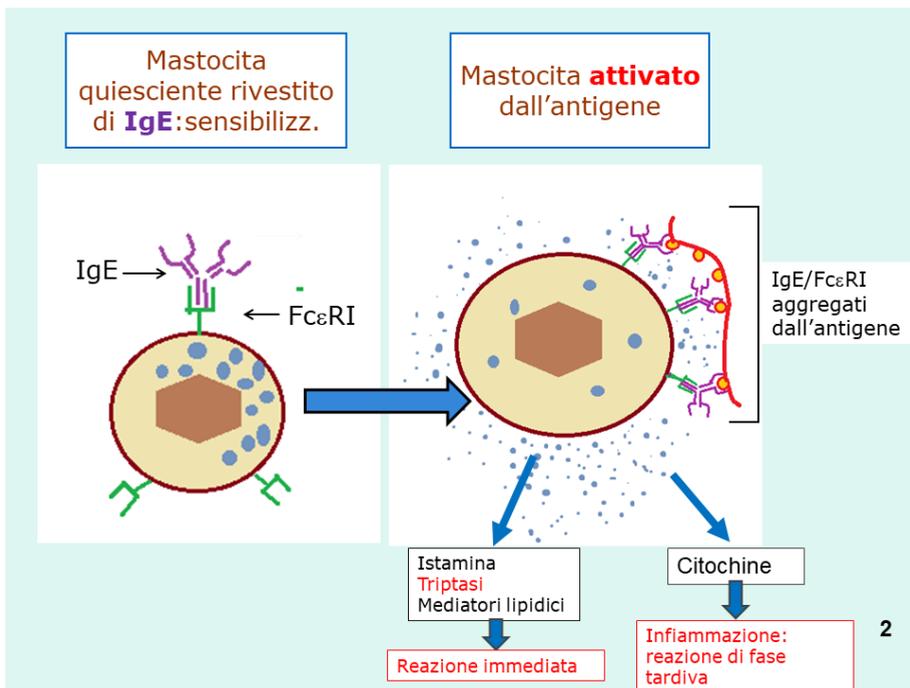
Attivati dal legame Ag-IgE di superficie **rilasciano rapidamente mediatori** che causano

- Vasodilatazione
- Aumento permeabilità vascolare
- Contrazione muscolatura liscia

Tali reazioni vengono definite "Ipersensibilità immediata" e comprendono

- fase immediata
- fase tardiva: risposta infiammatoria più lenta

1



ALLERGENE DEFINIZIONE:

- **Antigeni** in grado di stimolare una ipersensibilità immediata: meccanismo immunologico  IgE
- In ambito clinico le conseguenze delle reazioni da ipersensibilità sono definite allergia
- Antigeni in grado di stimolare IgE
- Non sempre hanno come conseguenza una manifestazione allergica

3

L'allergenicità di un antigene dipende dalla sua natura chimica: elementi comuni

- Grado di glicosilazione
- Basso peso molecolare (5-70 kD)
- Solubilità nei fluidi corporei
- Termostabilità

Probabilmente queste **caratteristiche strutturali proteggono gli antigeni dalla denaturazione e/o degradazione** nel tratto gastrointestinale e permettono l'assorbimento nella forma nativa

4



NIH Public Access

Author Manuscript

J Allergy Clin Immunol. Author manuscript; available in PMC 2014 November 24.

Published in final edited form as:

J Allergy Clin Immunol. 2010 December ; 126(6 0): S1–58. doi:10.1016/j.jaci.2010.10.007.

NIH-PA Author Man



Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States:

Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel

Definizioni, prevalenza, epidemiologia, def. delle condizioni allergiche indotte da alimenti, trattamento.

Precisazioni, ad es:

“... *the words tolerance and intolerance are unrelated terms*”

Es. latte, allergia e intolleranza

Reazioni avverse ad alimenti IgE-mediate e non IgE-mediate

Sovrastima delle allergie a livello popolare

5

Definizione di Allergia alimentare

Preface

Food allergy is an immune-based disease that has become a serious health concern in the United States. A recent study¹ estimates that food allergy affects 5% of children under the age of 5 years and 4% of teens and adults, and its prevalence appears to be on the increase.

may be increasing in prevalence. Despite the risk of severe allergic reactions and even death, there is no current treatment for FA: the disease can only be managed by allergen avoidance or treatment of symptoms. Moreover, the diagnosis of FA may be problematic, given that

Def: reazione avversa con effetti sulla salute, causata da una specifica risposta immune, riproducibile, in seguito all'ingestione di un alimento

6

Introduzione: concetti importanti

- **Importanza delle IgE specifiche (sIgE)** per dimostrare la reazione immunologica
- **Ipersensibilità**: termine ampio: reaz avversa anche non immunologica
- **Sensibilizzazione**: presenza di sIgE senza sintomi per un determinato alimento, non suff per diagnosi
- **Diagnosi di IgE mediata food allergy (FA)**: richiede sia la sensibilizzazione IgE, sia lo sviluppo di segni e sintomi



Definizione di alimento: sostanza fresca, processata o semipr. utilizzata per consumo alimentare, anche bevande, additivi alimentari, spezie, chewing gum. 7

CONDIZIONI CLINICHE O SINTOMI INDOTTI DA FA (FOOD ALLERGY)

- **Anafilassi**: severa reazione allergica di rapida insorgenza e può causare morte, in alcuni casi è indotta da sforzo (entro 2 ore).

Comprende vari sintomi tra quelli sotto riportati; coinvolge più organi o apparati

- **Sintomi gastroenterici**:
 - **Vomito acuto** IgE mediato (bambini)
 - **Dolori addominali, diarrea**: immediata o dopo alcune ore
 - **Sindrome orale allergica SOA**, FA polline-associata: sintomi localizzati a labbra, bocca, gola, palato come prurito, formicolio, con o senza gonfiore

8

CONDIZIONI CLINICHE O SINTOMI INDOTTI DA FA (FOOD ALLERGY)

- Sintomi cutanei:
 - Orticaria acuta: lesioni a rapida insorgenza, ponfi a forma rotonda o irregolare pruriginosi
 - Angioedema: edema del tessuto sottocutaneo, anche mucose, non prurito e non arrossamento
 - Dermatite atopica (eczema): concomitanza di vari fattori: alterazioni di barriera, irritanti, microbici e allergeni; reazione di fase tardiva

9

CONDIZIONI CLINICHE O SINTOMI INDOTTI DA FA (FOOD ALLERGY)

- Sintomi respiratori: spesso associati a FA IgE indotta, indicatori di anafilassi severa, in genere non isolati
 - Rinite
 - Rinocongiuntivite
 - Asma

10

2012-2017 UD allergia pediatrica a kiwi
utilità del profilo allergologico molecolare:
25 paz 1-15 aa

Sintomi e frequenza di presentazione: alcuni bambini hanno 2 o più sintomi

Sintomi	N Pazienti
Sindrome orale allergica (SOA)	5
Orticaria	8
Angioedema	8
Sintomi gastrointestinali	4
Rinocongiuntivite	3
Tosse/Dispnea	1
Dermatite	2
Anafilassi	6

3 eventi manifestati in ambito scolastico

11

DIAGNOSI di allergia

- anamnesi
- test *in vivo* (prick test)
- test *in vitro* ← laboratorio di allergologia
- test di provocazione *in vivo*

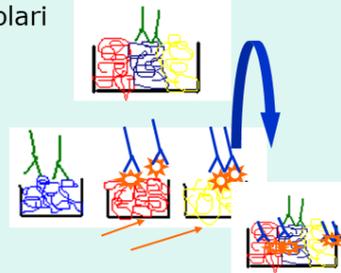
12

ALLERGENI IN LABORATORIO

- TEST DI PRIMO LIVELLO: di origine estrattiva: la maggior parte. Sono macrocomplessi molecolari

- TEST DI SECONDO LIVELLO
molecolare:

1. di origine ricombinante
2. o nativa, anche glicoproteine*

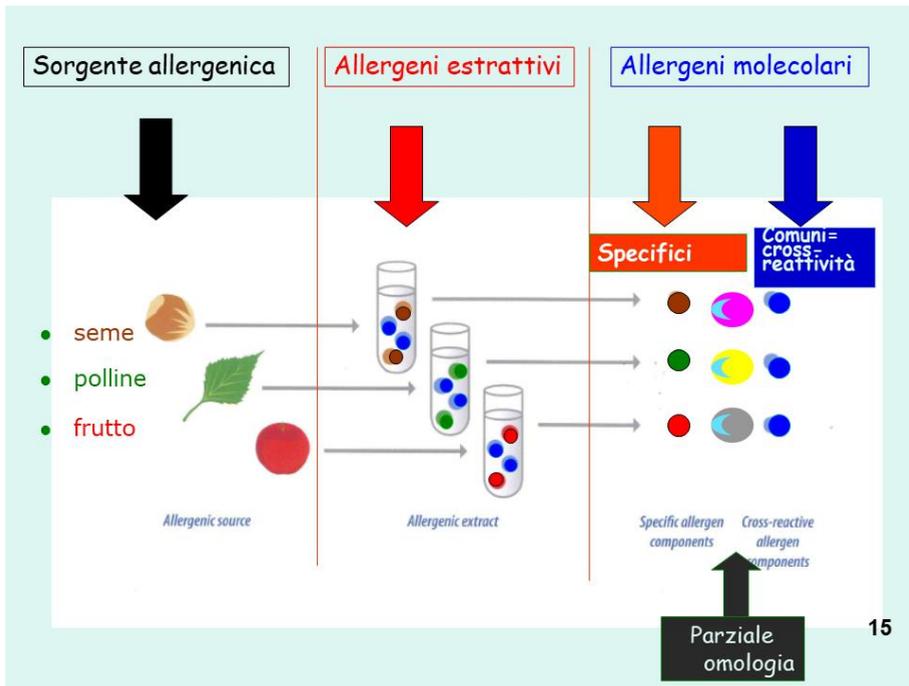


- **Allergeni in ambulatorio**
- **Estratti**: molti disponibili
- **Molecolari**: pochi disponibili:
(PR10, profilina, LTP pesca, caseina, ovoalbumina, ovomucoide) 13

ALLERGENI SINGOLI DISPONIBILI NEL NOSTRO LABORATORIO

- Circa **340 allergeni** conservati nel magazzino del Laboratorio di cui
- Circa **160** sono allergeni **alimentari**
- **78** sono allergeni **molecolari (35 di alimenti)**
- biochip sistema multiplex Microarray ISAC (112 molecole)
- Come sono identificati

14



ALLERGENI MOLECOLARI: VANTAGGI DELL'UTILIZZO

- Standardizzazione
- Distingue una **positività** per una molecola **specifica** da una semplice reattività verso un estratto allergenico
- Associa ed indica il **rischio** di allergia
- **Allontanamento alimento** / desensibilizzazione
- **Evita** in alcuni casi il **test di provocazione orale**
- Indica presenza di **polisensibilizzazioni primarie**
- Prognosi
- ITS: valore predittivo dell'efficacia (allergeni respiratori)
- Migliora la diagnosi di all veleni di imenotteri: scelta ITS

16

TEST DI TERZO LIVELLO: MICROARRAY

- **multitest molecolare** con 112 allergeni ricombinanti o nativa
- solo di 30 microlitri di siero del paziente
- metodica manuale
- richiede una interpretazione del medico patologo

QUANDO?

- in **casi complessi** , es pazienti con più sensibilizzazioni (polisens.)
- espone allergeni **molecolari non disponibili** singolarmente (kiwi, sesamo, uno di noce, uno di anacardio, grano saraceno, crostacei)
- **rivalutazione** diagnosi precedenti

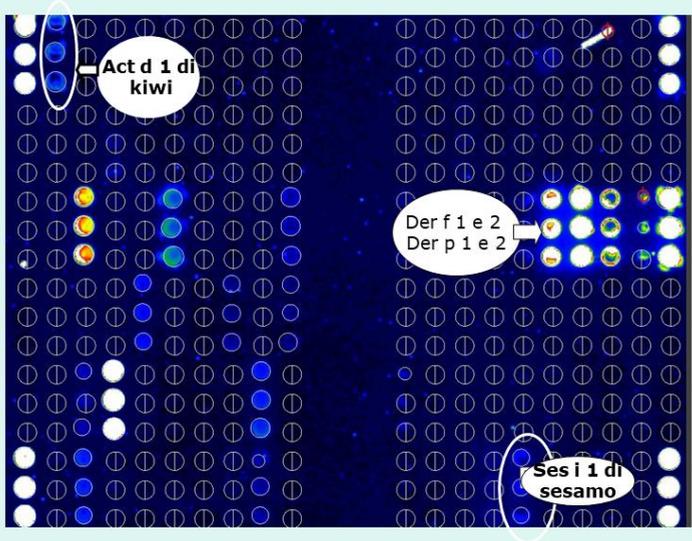
17

MICROARRAY: SVANTAGGI

- **Bassa sensibilità per alcune molecole**
- **Pochi alimenti** rappresentati (16)
- **Mancano molecole importanti, disponibili come singoli test:** di nocciola, anacardio, mela, dermatofagoidi
- **Positività inaspettate:** vantaggio o svantaggio?
Non è da ritenere un test di primo step anche a fronte di prick test positivi multipli

18

Immagine elaborata del test microarray.
Paziente: M a 4



19

REPORT : ALLERGENI MOLECOLARI
SPECIFICI DI ALIMENTI. IDENTIFICAZIONE
DELLE MOLECOLE TARGET

Approval status: Measured Birth date: 09/01/2010 Age: 4
Print date: 13.03.2014 ID/MR#: Gender: M
Calibration curve: CTR02 11/12/2013 AHF4827_1

ORDERING PHYSICIAN INFORMATION

Ordering physician:

Address:

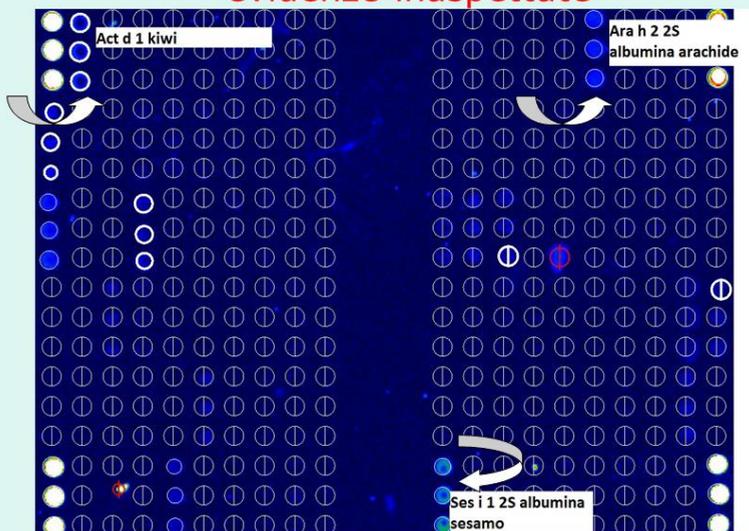
1. Summary of positive IgE results

Mainly species-specific food components

Egg white	nGal d 2	Ovalbumin	0,4 ISU-E	■
Sesame seed	nSes i 1	Storage protein, 2S albumin	1,1 ISU-E	■
Kiwi	nAct d 1	Cysteine protease	2,8 ISU-E	■

20

Immagine elaborata del test microarray.
 Paziente: M a 3,5 Anafilassi sesamo,
 evidenze inaspettate



21

REPORT : ALLERGENI MOLECOLARI
 SPECIFICI DI ALIMENTI. IDENTIFICAZIONE
 DELLE MOLECOLE TARGET

Approval status:	Measured	Birth date:	17/12/2014	Age:	3
Print date:	15.06.2018	ID/MR#:		Gender:	M
Calibration curve:	CTR03 23/04/2018 CF11627_1				
ORDERING PHYSICIAN INFORMATION					
Ordering physician:	ESTERNO				
Address:					
1. Summary of positive IgE results					
Componenti alimentari principalmente specie-specifiche					
Ses i 1 di sesamo	nSes i 1	Proteina di deposito, 2S albumina	2.4 ISU-E	■	
Arachide	rAra h 2	Proteina di deposito, Conglutina	0.8 ISU-E	■	
	nAra h 6	Proteina di deposito, 2S albumina	0.3 ISU-E	■	
Kiwi	nAct d 1	Cisteina Proteasi	0.6 ISU-E	■	
Componenti aeroallergeniche principalmente specie-specifiche					
Animali					
Cane	rCan f 1	Lipocalina	0.7 ISU-E	■	

22

La diagnostica molecolare è sempre necessaria?

Percorsi possibili:

- 1° livello
 - 2° livello
 - 3° livello
- 
- IgE spec.: allergeni estrattivi
 - IgE spec.: allergeni molecolari singoli
 - IgE spec.: multitest molecolare, Microarray

23

MODELLO ORGANIZZATIVO NEL LABORATORIO CLINICO DI ALLERGOLOGIA



24

IL COMMENTO INTERPRETATIVO AI TEST "IN VITRO": STEP FONDAMENTALE NELL'ITER DIAGNOSTICO DEL PAZIENTE ALLERGICO

- **Complessità dei test**: riferimento alle famiglie allergeniche e alle rispettive molecole, piuttosto che alle sorgenti allergeniche,
- Comporta **difficoltà interpretativa per medici riceventi**



- il **Laboratorio di Allergologia** deve essere in grado di **spiegare il significato** dei risultati ottenuti dai test molecolari
- Il Patologo Clinico con competenze allergologiche ha un ruolo se riceve le **informazioni cliniche associate alla richiesta** di IgE
- valuta la richiesta insieme ad una **scheda anamnestica: scelta personalizzata pannelli o di singoli allergeni**

25

IL COMMENTO INTERPRETATIVO AI TEST "IN VITRO": STEP FONDAMENTALE NELL'ITER DIAGNOSTICO DEL PAZIENTE ALLERGICO

- le informazioni cliniche sono necessarie per non cadere nella "non **appropriatezza**", che provoca un aumento dei costi
- 
- in base ai risultati dei test ottenuti con allergeni estrattivi (1° livello), il **patologo clinico può decidere l'integrazione con allergeni molecolari**, se ciò aumenta il valore informativo del referto
 - **referto interpretativo** che spieghi i risultati ottenuti e il percorso diagnostico utilizzato

26

APPROPRIATEZZA DELLA RICHIESTA

COGNOME: **M** ANNI: **22 mesi** : esami precedenti a 12 mesi

INDIRIZZO: **XXXXXXXXXX** CAP: **33037** COMUNE: **XXXXXXXXXX** PROV: **UD**

ESENZIONE: **NON ESENTE** SIGLA PROVINCIA: **UD** CODICE ASL: **060204** DISPOSIZIONI REGIONALI:

TIPOLOGIA PRESCRIZIONE (S.H): **ALTRO** PRIORITY PRESCRIZIONE (L.R.D.P.): **Programmabile**

PRESCRIZIONE	QTA	NOTA
90.68.1 Immunoglobuline IgE specifiche allergologiche quantitate Pannello fino a 12 allergeni sangue	1	91
91.49.2 Prelievo sangue venoso	1	-

Selezione Test da Tariffario Regionale:

- 90.68.1 IgE specifiche allergologiche fino a 12 allergeni: pannello alimenti principali pediatrico
- 90.68.1 IgE specifiche allergologiche fino a 12 allergeni: pannello alimenti secondari pediatrico (o approfondito)

Quesito diagnostico:

- IgE specifiche per uovo e frutta secca con allergeni estrattivi e molecolari (controllo in progressa reaz all a uovo e frutta secca)

QUESITO DIAGNOSTICO: IgE specifiche per uovo e frutta secca con allergeni molecolari (controllo in progressa reazione allergia a uovo e frutta secca)

N.PRESTAZIONI: 2 TIPO RICETTA: Assist. SSN DATA: 21/08/2018 CODICE FISCALE MEDICO: **XXXXXXXXXX**
 Codice autenticazione: 210620181217491140002098651028 COGNOME E NOME DEL MEDICO: **XXXX**

Rilasciato ai sensi dell'art. 11, comma 16 del DL 31 mag 2010, n°78 e dell'art. 1, comma 4 del DM 2 nov 2011

APPROPRIATEZZA DELLA RICHIESTA

SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE
REGIONE AUTONOMA FRIULI-VENEZIA GIULIA

M ANNI **3,5**

IgE specifiche per sesamo, noce, nocciola, mandorla, arachide, semi di zucca e girasole, ev Molecolari

DOSAGGIO IFE SPECIFICHE PER SESAMO, e FRUTTA A GUSCIO (NOCE-NOCCIOLA-MANDORLE) ARACHIDI, SEMI ZUCCA e GIRASOLE (eventuale aggiunta di ISAC TEST) + TRUPTANI PIERICA

R: Anafilassi da SESAMO

Quesito diagnostico: Anafilassi a sesamo

Percorso di laboratorio:

- test di 1° livello (estrattivi)
- test di 2° livello: molecolari
- test di 3° livello: microarray multimolecolare (Ses i 1)

Richieste non appropriate

Caso 1

90 68 7 IgE SPECIFICHE PER ALIMENTI

IgE TOT.

IgE TOTALI ALTE

0 0 1

Quesito non appropriato: IgE totali non sono test di screening allergologico

Caso 2

IgE SPECIFICHE RAST QUANTITATIVO 12 al.

IgE TOTALI

Procedure di prevenzione

0 0 2

2 1 0 5 1 8

29

Questionario al momento del prelievo

Indicare se sono presenti in maniera persistente (per giorni e più di un'ora al giorno) o più dei sintomi sotto indicati:

Caso 2

- naso chiuso
- secrezione nasale di tipo acquoso
- starnuti
- prurito al naso
- tosse secca
- rinite
- lacrimazione e arrossamento congiuntivale
- dermatite (con prurito)
- orticaria
- prurito in gola/mucose orali
- vomito non spiegabile da altre cause
- diarrea e/o coliche intestinali non spiegabili da altre cause

Sintomi

Rumore

In caso di riscontro positivo indicare se i sintomi sono presenti tutto l'anno o prevalentemente in alcuni mesi o stagioni:

- tutto l'anno
- stagionale

Indicare se la comparsa di uno o più sintomi sono collegati all'assunzione (15-30 minuti dopo) di un alimento in particolare:

sì: indicare l'alimento: *mele, uva, pera, fagioli*

Alimenti sospetti o correlati

Indicare se si possiedono o si frequentano persone con gatti o cani (o altri animali):

- cani
- gatti
-

Ha già eseguito una visita allergologica?

- Sì
- No

Ha eseguito i test cutanei allergologici (prick test)?

- Sì, negativi tutti
- Sì, positivi per: *betulla - mela*

Prick test positivi

(chiedere se il paziente vi ricorda, oppure ha una copia del referto da allegare)

30

PERCORSI ALLERGOLOGICI DEFINITI ? ALIMENTI

ALIMENTO	All. estrattivo	All. molecolari disponibili	Laboratorio UDINE
Arachide	f13	Storage protein: Ara h 1,2,3; PR10, LTP	2009
		Ara h 6 2S album= all.magg	2018
Nocciola	f17	Cor a 1 PR10, Cor a 8 LTP	2010
		Storage protein Cor a 14, 2S	2014
		Storage protein Cor a 9,11S	2015

Cor a 14, non ancora disponibile al momento dell'analisi, non ha permesso di fare la diagnosi nel caso del paziente descritto dal Centro di Allergologia di un importante Centro di riferimento Toscano¹.

2S Albumina

Cor a 9 e Cor a 14 sono stati definiti i markers di allergia grave² alla nocciola insieme riescono a identificare il 90% dei pazienti con reazioni generalizzate alla nocciola³.

1. Fassio F. et al J Cont Immunol 2014;1(1):9-18

2. Masthoff L. J. et al J Allergy Clin Immunol. 2013;132(2):393-9

3. Faber MA et al Int Arch Allergy Immunol 2014;164:200-6

31

Caso clinico: allergia a nocciola

M anni 2

Quesito: sospetta allergia a "frutta secca"

2013 IgE all. estrattivi

- Arachide 0.1 kU/l
- Nocciola 9,3 kU/l ↑
- Mandorla 0.3 kU/l
- Pistacchio 0.3 kU/l
- Noce 0.0 kU/l
- Poll. Betulla 0.1 kU/l ↓

2013 IgE all. molecolari

- Bet v1 PR10 0.1 kU/l
- Profilina 0.0 kU/l
- Cor a 1 PR10 0.1 kU/l
- Cor a 9 LTP 0.0 kU/l

• **Molecola target?**

✓ Sensibilizzazione IgE verso nocciola.

✓ Si esclude positività secondaria a pollini (betulla, profilina e PR10 neg).

✓ Negativa la ricerca IgE per LTP di nocciola.

✓ Le IgE sono dirette verso allergeni specifici non ancora disponibili.

✓ Utile approfondimento ambulatoriale, esecuzione test di provocazione.

✓ Nel frattempo evitare nocciola

32

1-Caso clinico: allergia a nocciola

M anni 7,5

Quesito: all a nocciola nota e sospetta allergia ad altri alimenti non noti

2018 IgE all. estrattivi

- Arachide 0.0 kU/l
- Nocciola 1.59 kU/l ↓

2018 IgE all.molecolari

- Cor a 1 PR10 0.1 kU/l
- Cor a 8 LTP 0.0 kU/l
- Cor a 9 11S gl 0.0 kU/l
- Cor a 14 2S alb 2.3 kU/l ↑

Molecola target

✓ *Si conferma* sensibilizzazione primaria a nocciola

✓ Con *specificità* per l'allerg mol maggiore *Cor a 14 2S alb*

✓ *Altre positività:* Si rileva sensibilizzazione per proteine di albume e latte termolabili e per tuorlo

33

ALLERGENI DEL LATTE

- è l'allergia più comune in età pediatrica, con una prevalenza del 2%. Solitamente non persiste in età adulta
- in forma di allergene nascosto
- due classi principali: le frazioni della caseina e le proteine del siero
 - ✓ **α -lattoalbumina Bos d 4 e β -lattoglobulina Bos d5**
 - ✓ Labili al calore;
 - ✓ Indicatori di rischio di reazione al latte fresco;
 - ✓ I livelli IgE diminuiscono in caso di sviluppo di tolleranza.
 - ✓ **Caseina Bos d 8**
 - ✓ Stabile al calore e alla digestione;
 - ✓ Indicatore di rischio di reazione verso tutte le forme di latte (cotto e fresco);
 - ✓ Indicatore prognostico di allergia al latte.

34

DIAGNOSTICA MOLECOLARE

- Il livello di **rischio di reazione** al latte;
- Il raggiungimento o meno della **tolleranza** all'alimento
- Il clinico, di conseguenza, potrà fornire ai parenti del piccolo paziente informazioni determinanti riguardo alle **indicazioni dietetiche**.

35

Diagnosi di allergia al latte Bambino di 6 mesi: anafilassi

M mesi 6	Latte f2 IgE kU/l	Caseina Bos d 8 kU/l	Lattoalbumina Bos d 4 kU/l	Lattoglobulina Bos d 5 kU/l
Diagnosi	100	100	34	4

Positività ad alto titolo
IgE per **caseina**, proteina
termoresistente

Eliminazione latte e monitoraggio IgE specifiche per molecolari positivi

36

Diagnosi di allergia all'albumine Bambina di 10 anni

Breve anamnesi al prelievo: dolore gola,
pizzicore lingua e
gonfiore labbra
dopo aver mangiato tiramisù e maionese

F anni 10	Albumine f2 IgE kU/l	Ovomucoide Gal d 1 kU/l	Ovoalbumina Gal d 2 kU/l	Lisozima Gal d 4 kU/l
Diagnosi	22	0.0	26.8	0.0

Positività ad alto titolo IgE per
ovoalbumina, proteina termolabile

- Eliminazione uovo crudo o poco cotto;
- se tollera uovo cotto continuare e
- valutare con il pediatra allergologo desensibilizzazione
- monitoraggio IgE specifiche per molecolari positivi

37

Diagnosi di allergia all'albumine e monitoraggio

PAZ 1 M anni 1	Albumine IgE f2 kU/l	Ovomucoide Gal d 1 kU/l	Ovoalbumina Gal d 2 kU/l	Lisozima	Diminuz % IgE Gal d 1
T0 Diagnosi	7.2	9.0	0.7	0.1	
T1 a 10 mesi	1.3	1.6	0.3	0.1	82%

Positività IgE per ovomucoide,
proteina stabile al calore

PAZ 2 M anni 4,8	Albumine IgE f2 kU/l	Ovomucoide Gal d 1 kU/l	Ovoalbumina Gal d 2 kU/l	Lisozima Gal d 4 kU/l	Diminuz % IgE Gal d 2
T0 Diagnosi	3.8	0.1	3.3		
T1 a 26 mesi	4.2	0.2	1.7	0.4	48%

Positività IgE per ovoalbumina,
proteina termolabile

Monitoraggio desensibilizzazione: IgE specifiche per molecolari positivi

38

Gli allergeni molecolari degli alimenti di origine vegetale (frutti e semi)

Le *molecole* associate a "vera" sensibilizzazione sono *termo- e gastro-stabili* e appartengono alle famiglie:

- nsLTP, non-specific lipid transfer proteins, classe PR-14, si trovano nei **semi e nei frutti**, nella polpa e più nella buccia; importanti nella sensibilizzazione a frutta, in particolare Rosacee (mela, pesca, pera, albicocca, prugna..), dove hanno elevata omologia
- Proteine di deposito dei semi (storage protein):
 - ✓ 2S Albumine all. maggiori frutta secca, bassa omol
 - ✓ 7S Globuline all. maggiori frutta secca e legumi
 - ✓ 11S Globuline all. maggiori frutta secca e legumi

Allergeni alimentari importanti che correlano con rischio elevato di allergia severa

39

Gli allergeni molecolari degli alimenti di origine vegetale (frutti e semi)

Le *molecole* responsabili di cross-reattività con i pollini sono labili al calore e agli enzimi gastrici e si associano in genere a SOA, sintomi limitati al cavo orale

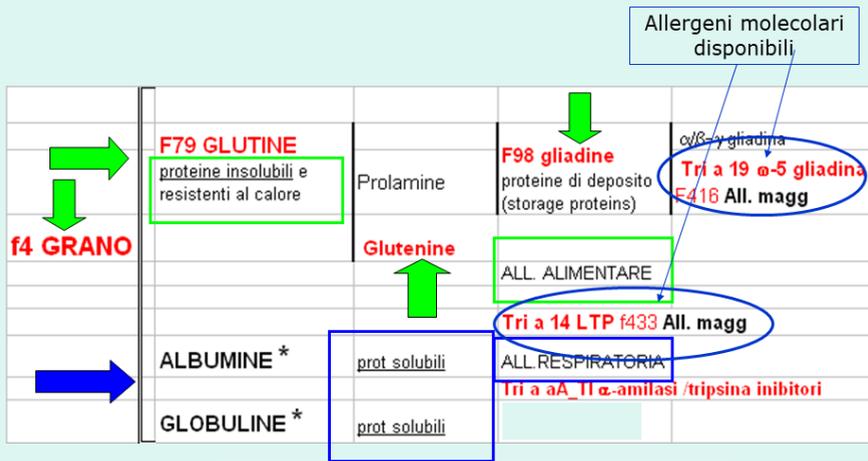
- PR-10 (pathogenesis related proteins, PR-10 Bet v 1 e omologhi), proteine di difesa delle piante e allergeniche per l'uomo; il sensibilizzante primario è polline di betulla
- Profiline, pan-allergene strutturale delle cellule; elevata omologia tra le diverse specie; sensibilizzante primario è polline di graminaceo e betulaceo

Allergeni alimentari che non correlano con allergia alimentare severa;

è importante identificare una specificità IgE per queste molecole perché determina positività per allergeni estrattivi di alimenti, non significativa

40

Frumento, complessi proteici e molecole



* non sono allergeni alimentari perché si denaturano nella cottura: baker's asma

41

IgE per allergeni molecolari di grano, marker di allergia alimentare

f433 Tri a 14 LTP All. alimentare **BAMBINI**: dermatite, sint. gastroenterici +/-asma

f416 Tri a 19 ω-5 gliadina WDEIA wheat dependent exercise-induced anaphylaxis/ anafilassi/orticaria: **ADULTI**

glutenine LMW: casi di anafilassi **adulto /bambino**
HMW: allergeni minori

42

http://www.allergen.org/

Allergeni molecolari del grano:
TRITICUM AESTIVUM
 • Ottobre 2018 noti: 28 **Disponibili: 5**
 • Maggio 2017 noti:
 • Maggio 2015 noti : 21
 • Maggio 2012 noti: 19
 • Maggio 2010 noti: 6

Home Search Tree View Publications Standardization Executive Committee Submission Form Log In

ALLERGEN NOMENCLATURE

This website is the official site for the systematic allergen nomenclature that is approved by the [World Health Organization](#) and [International Union of Immunological Societies](#) (WHO/IUIS) Allergen Nomenclature Sub-committee. The committee was founded in 1984 to establish a system for nomenclature of allergens and is composed of leading experts in allergen characterization, structure, function, molecular biology, and bioinformatics.

The WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-committee is responsible for maintaining and developing a unique, unambiguous and systematic nomenclature for allergenic proteins.

Search The Database

By Allergen Name

By allergen source
 (common or scientific name)

• sito ufficiale per nomenclatura sistematica allergeni approvato da WHO/IUIS

• aggiornato

• allergeni: seq AA nota, funzione nota, allergenicità

43

DIBATTITO

Saretta

Volevo sottolineare l'importanza del laboratorio, soprattutto per il fatto che non tutti i prick test sono uguali; a me è capitato di recente con l'acaro e ho segnalato una serie di bambini che ho mandato a fare il prelievo perché io ero convinta che fosse un'allergia all'acaro, ma i prick erano negativi, mentre gli estrattivi sono venuti positivi, anche ad alto titolo.

Visentini

Ne abbiamo uno, che veniva per allergia ad alimenti, a me dava qualcosa di sospetto respiratorio, ho fatto gli estrattivi degli acari ed erano alti con il prick test negativo. Sottolineo l'importanza di questa molecola uscita da un anno e mezzo. Abbiamo avuto negatività del prick alla noce, lo presenteremo nel pomeriggio, ma anche alla mela e invece positività alla molecola.

Saretta

Sicuramente è importante lo screen con il prick test, però la richiesta anche dell'estrattivo vanno attivate, perché è vero che l'allergologo lo sa, ma il patologo ha in mano un'arma molto potente per scoprire cose che l'allergologo magari non riesce a vedere.

Cogo

Credo che sia molto importante, stamattina è stato sottolineato molto bene, la partnership che ci deve essere sempre di più nel nostro lavoro tra centri di diagnostica avanzata come questi e il clinico, perché solo attraverso un colloquio tra questi due componenti sempre più serrato e frequente si riescono veramente a risolvere i quadri più complessi, ma penso anche si può avere un approccio molto più appropriato senza un consumo di risorse legate al fatto che uno da solo tante volte non riesce a risolvere i problemi; sono sinergie ormai in medicina che ci consentono di fare diagnosi appropriate e terapie poi mirate, specifiche e personalizzate che saranno poi la medicina e la pediatria del futuro.

Martelli

Volevo fare una riflessione su quel caso clinico della ragazzina di 10 anni che aveva mangiato contemporaneamente, o comunque nel corso dello stesso pasto, immagino, sia la maionese sia il tiramisù.

Visentini

No, era in due occasioni diverse.

Martelli

Però effettivamente lascia molto pensare, nel senso che un bambino allergico all'uovo, che sa quindi perfettamente cosa non mangiare perché i genitori continuamente gli hanno detto "Non mangiare questo, non mangiare quello", è in un caso solo in cui può verificarsi una cosa del genere: cioè un bambino che ha trovato la tolleranza all'uovo cotto, quindi i genitori e il bambino sono convinti che un certo passaggio sia già stato superato, probabilmente l'ambulatorio lo ha un po' perso di vista per questo e, passato un certo numero di anni e probabilmente non ricordando più le indicazioni che erano state date, si è esposto ad un rischio di un certo genere. Quindi la mia conclusione è: anche nei casi in cui il bambino superi in ospedale un test di provocazione orale per l'uovo cotto va tenuto comunque agganciato, perché nel momento in cui diventa grandicello può provare determinate cose, quindi è sempre meglio che questa esposizione avvenga per la prima volta in ospedale per verificare se può effettivamente mangiare o no un alimento.

Visentini

Mi sembra una considerazione molto appropriata. Io sono patologo clinico e le notizie le ho avute proprio al momento del prelievo facendo l'anamnesi, cosa che noi abbiamo istituito e credo che questo modello di laboratorio sia unico; e quindi la storia sicuramente potrebbe essere quella, oggi pomeriggio porterò un bambino proprio con una storia uguale, però con l'allergia non verso l'uovo. Quello che mi ha stupito molto è stato il fatto che non ho avuto l'indicazione clinica del pediatra di base, perché la diagnosi era una diagnosi che potevi fare anche a casa, non ho sottolineato questo perché il tiramisù e la maionese condividono proprio il fatto di non aver cucinato l'uovo, e la bambina sicuramente l'uovo cotto lo mangiava; però io nell'impegnativa nel quesito diagnostico non avevo questa indicazione: "Fai questo perché sospetto questo".

Canciani

Mi è capitato proprio un secondo caso adesso, mi arrivano dei pazienti con la diagnosi di intolleranza o sensibilità aspecifica al glutine, fatta dopo esami di laboratorio.

Visentini

Per la gluten sensitivity uscirà il marcatore a breve. Parliamo di una patologia che ormai è stata identificata. Noi abbiamo analizzato per un certo periodo di tempo le IgG4 e torniamo al discorso di prima, non mi risulta ci siano delle linee guida, le IgG4 risultano positive verso tantissimi alimenti, noi tutti facciamo immunoglobuline Ig verso gli alimenti. Quando abbiamo dosato le IgG4, trovavamo tante positività perché venivano utilizzate in modo improprio. Ci sono laboratori che eseguono test inappropriati, e parliamo anche di test di attivazione leucocitaria su vetrino e si deve tranquillizzare il paziente perché questi test non trovano indicazioni sulle linee guida.

Canciani

Questo messaggio è molto importante. Devo dire che certe volte la dottoressa Visentini limita gli esami, scrivendo che non si ritiene di proseguire ulteriormente. Questo mi fa piacere, perché dimostra che c'è collaborazione. Meno esami fai, più si risparmia e meno si sbaglia, a tutti i livelli.

Visentini

Ai bambini però io non mi risparmio mai, non risparmio l'ISAC, che costa 120 euro solo di test e ore e ore di lavoro.

Canciani

Tutti i laboratori dovrebbero fare l'anamnesi prima di fare i prelievi.

Cogo

Questo discorso per l'ISAC, che dicevi che è un test non automatizzato e perciò c'è bisogno dell'esperienza del laboratorista? Nella vostra esperienza quanti falsi positivi o negativi ci sono? O c'è un problema di intensità di lettura? Qual è il problema?

Visentini

Per quanto riguarda i test singoli, i test IgE specifiche non hanno standard come allergeni ma hanno uno standard su IgE totali su cui sono calibrati e depositati WHO. Le KU/l che riportiamo sono standardizzate su calibratori secondari ottenuti da uno standard depositato a livello mondiale. Per quanto riguarda l'ISAC le unità di misura, se andate a vedere sono diverse e sono arbitrarie verso un calibratore interno. Molto spesso non vedete la corrispondenza, se io faccio la stessa molecola con un metodo tradizionale singolo e con il metodo ISAC. Posso dire alto, medio o basso. Poi ho notato che c'è bassissima sensibilità sulle molecole del latte e dell'albume, per cui devo andare a farle singolarmente. Il **???**14 non c'è nell'ISAC e non ci sono i **???** della mela, insomma è un test che comunque va completato e comunque sempre concordato. Sui falsi positivi non posso dire niente, è tutta clinica, se sono PR-10 sono PR-10, sulle molecole dell'arachide è molto sensibile, è ovvio che non considera le molecole target, ho trovato allergeni che correlano con il rischio, allergeni solo PR-10, perché può essere che trovo solo PR-10, o proteine, e questo il clinico deve associarlo ai primi test e all'anamnesi.

FPIES: ENTEROCOLITE ALLERGICA DA ALIMENTI.

F. Saretta

U.O. Pediatria, Ospedale di Palmanova (UD)

Introduzione

L'enterocolite allergica da alimenti, nota con l'acronimo inglese FPIES (*food protein enterocolitis syndrome*), è una forma di allergia alimentare meno frequente e la cui diagnosi spesso pone in difficoltà anche gli allergologi più esperti.

La FPIES è stata diagnosticata per la prima volta nel 1967 da Gryboski in un gruppo di lattanti con sintomatologia intestinale dopo assunzione di proteine del latte vaccino (*Gryboski JD. Pediatrics, 1967; 40: 354-362*) e con riscontro al test di provocazione di comparsa di collasso cardiovascolare ed anche emorragia gastrointestinale. La FPIES coinvolge prevalentemente lattanti e bambini, ma può interessare anche adulti, in particolare per alcune categorie di alimenti come il pesce.

L'esordio dei sintomi è, nella maggior parte dei casi, acuto, con comparsa della sintomatologia da 1 a 3 ore dopo l'assunzione dell'alimento, ma sono descritti casi anche dopo diverse ore; la sintomatologia può comparire anche alla prima assunzione, oppure con tolleranza alle prime dosi e sintomi alla riassunzione dopo un periodo di sospensione. Viene descritta anche una forma cronica, meno frequente, in cui l'assunzione regolare e continuativa dell'alimento trigger determina una sintomatologia sfumata, e che interessa in particolare il neonato e il piccolo lattante.

Clinica

I sintomi tipici della FPIES acuta sono: vomito ripetuto, letargia e pallore, con successiva disidratazione e ipotensione, compromissione delle condizioni generali, a volte ipotermia, e con diarrea che compare più tardivamente (3-5 ore dopo l'assunzione) fino anche a 12-24 ore dopo. La forma cronica invece è caratterizzata da sintomi inizialmente non specifici, come una scarsa/rallentata crescita, una compromissione progressiva delle condizioni generali, distensione intestinale, diarrea fino alla disidratazione; il vomito non è solitamente un segno predominante.

Sono stati proposti recentemente dei criteri diagnostici per la FPIES acuta che comprendono (Nowak-Wegrzyn A et al. AAAAI consensus J Allergy Clin Immunol. 2017;139:1111-26):

- criterio maggiore: vomito entro 1-4 ore dall'assunzione di un alimento trigger e assenza di altri sintomi o segni tipici delle reazioni IgE mediate (interessamento cutaneo e respiratorio)
- criteri minori: episodi multipli di vomito dopo ripetute assunzioni di un alimento trigger; vomito ripetuto dopo 1-4 ore dall'assunzione di alimenti trigger; letargia intensa durante la reazione avversa; pallore; necessità di valutazione urgente; necessità di reidratazione per via endovenosa; diarrea nelle 24 ore successive; ipotensione; ipotermia.

La diagnosi richiede di soddisfare il criterio maggiore ed almeno 3 criteri minori. Se è stato osservato un solo episodio potrebbe essere necessaria l'esecuzione di test di provocazione, soprattutto per escludere forme infettive (più frequenti nei lattanti) nonostante solitamente la risoluzione delle forme infettive richieda più giorni rispetto alla FPIES. In caso di più episodi simili con lo stesso alimento, il test di provocazione potrebbe anche non essere necessario.

Per la FPIES cronica sono stati osservati diversi gradi di gravità di presentazione, da sintomatologia lieve con vomito intermittente e/o diarrea, con rallentamento della crescita ma mai disidratazione o acidosi, presenti invece nelle forme più severe. Nelle FPIES croniche è importante osservare una risoluzione dei sintomi e la ripresa della crescita con l'eliminazione dell'alimento trigger.

La FPIES va sempre differenziata dalla proctocolite allergica, in cui l'interessamento è limitato all'intestino retto (e che della FPIES potrebbe rappresentare una forma limite), e dalla enteropatia allergica, che interessa in maniera localizzata l'intestino tenue. In quest'ultima i sintomi predominanti sono la diarrea protratta nei primi mesi di vita, con malassorbimento ma senza presenza di sangue fecale; nel 50% dei casi possono essere presenti anche vomito, scarsa crescita, meteorismo, sazietà precoce (Caubet JC et al. PAI 2017; 28: 6-17; Sampson H et al. JACI 2014; 134: 1016-25).

Prevalenza e incidenza

In letteratura vi sono scarsi dati sulla prevalenza: in uno studio prospettico effettuato in Israele, Katz et al evidenziano una incidenza cumulativa di FPIES da latte vaccino dello 0.34% nel primo anno di vita (Katz Y, et al. J. Allergy Clin Immunol 2011; 127:647-653), con dati simili a quelli riscontrati nel Regno Unito dal gruppo di Ludman (Ludman S et al. Ann Allergy Asthma Immunol. 2014;113: 290-4). In Italia, in uno studio multicentrico,

è stata evidenziata una prevalenza intorno allo 1% (Miceli Sopo S, et al. *Clin Exp Allergy* 2012; 42:1257-1265).

L'età di esordio è solitamente nel primo anno di vita, in particolare per latte vaccino e soia, mentre si osserva un esordio più tardivo per gli alimenti solidi, ed anche nell'età adulta per il pesce e i crostacei (Mehrer S, et al. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014; 14:208-216).

Patogenesi

La FPIES viene quindi inquadrata come una malattia T-cell mediata, dove ingestione con un alimento trigger determina un'inflammatione localizzata tale da determinare una aumentata permeabilità intestinale con la comparsa di vomito e diarrea, e successiva ipotensione (Vila Sexto L. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2018; 28: 13-23).

Negli ultimi anni è stato analizzato il complesso network di molecole e cellule coinvolte nella patogenesi e nel danno clinico della FPIES, osservando un coinvolgimento di diverse popolazioni cellulare (mastociti, T cells, neutrofilo) e citochine (IL-9, IL-8, TGF β , TNF α) (Michelet M et al. *J Asthma Allergy* 2017; 10 197-207).

La FPIES è stata sempre considerata una forma di allergia alimentare gastrointestinale non IgE mediata (Caubet JC and Novak-Wegrzyn A. *Exp Rev Clin Immunol* 2011; 7: 317) ma negli ultimi anni sono stati pubblicati diversi case reports di bambini con sintomatologia mista e di tipo IgE mediata, sottolineando quindi la possibilità di FPIES "atipiche". In particolare si segnala una casistica giapponese in cui è stata riscontrata positività delle IgE specifiche fino al 47% dei soggetti analizzati (Nomura I, et al. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012; 12: 297-303). Per tale motivo nelle più recenti linee guida viene suggerito sempre di controllare l'assetto IgE dei pazienti prima di procedere con il test di scatenamento, per meglio adeguarlo nelle forme atipiche.

Quali alimenti?

Gli alimenti più frequentemente causa di FPIES sono latte vaccino e soia, e nel 40% dei casi sono entrambi coinvolti. Fra gli alimenti solidi, il riso è il più frequente, seguito da cereali, uova, carne, pesce, frutta e verdura, arachidi. Vengono osservate delle differenze regionali, ad esempio latte e soia più frequenti negli USA rispetto all'Europa e all'Australia, probabilmente perchè in questi ultimi non vi è indicazione all'utilizzo della soia prima dei 6 mesi di vita. Tra gli alimenti solidi, in Europa prevale il pesce, rispetto agli USA e all'Australia, probabilmente legato al diverso tipo di dieta. È da ricordare che nelle FPIES da cibi solidi, il 65% dei pazienti

aveva già avuto una FPIES da latte o soia (*Mehr S, et al. Curr Opin Allerby Clin Immunol 2014; 14:208–216; Nowak-Węgrzyn et al. FPIES. Investig Allergol Clin Immunol 2017; 27: 1-18*)

Diagnosi

Non tutti i bambini con sintomi gastrointestinali (vomito e/o diarrea) hanno una FPIES acuta o cronica. Vanno sempre escluse nella diagnosi differenziale le infezioni, malattie metaboliche, vomito ciclico, food ad-version, malattie gastrointestinali chirurgiche. La diagnosi di FPIES pertanto è una diagnosi “fino a prova contraria”: sono quasi sempre neces-sari test di provocazione e reintroduzione alimento, necessariamente da effettuare in ambiente protetto per il rischio di reazioni anche severe.

Il laboratorio, purtroppo, non è sempre di aiuto, sia nella forma acuta che nella forma cronica, e anche nella valutazione in Pronto Soccorso alcuni dati potenzialmente utili non vengono analizzati e riconosciuti.

In acuto si può spesso evidenziare una neutrofilia post-evento, con picco a 6 ore dall’esordio dei sintomi, una acidosi metabolica con metaemoglo-binemia (quest’ultima più frequente nella FPIES cronica), e presenza di leucociti ed eosinofili fecali.

Il ruolo delle IgE, come già detto, non è ancora ben definito. E’ probabile che vi siano alcune sotto-popolazioni di pazienti che presentano una forma mista con coinvolgimento anche dell’assetto IgE specifico. In que-ste forme va ricordato che nel 30% dei casi i pazienti poi sviluppano ec-zema, rinite e ipersensibilità a farmaci, e che spesso coesistono già altre allergopatie (eczema 9-65%, asma in 6-28%, AA 11-34%) (*Sicherer SH et al. J Pediatrics 1998; 133: 214-219*).

Gestione del bambino con sospetta FPIES

Sono state recentemente pubblicate delle linee guida molto precise sulla gestione del bambino con FPIES, in relazione all’età di esordio (*Guibas GV et al. Pedi Allergy Immunology 2015; 25: 622–629*).

Lattanti da 0-6 mesi:

- continuare l’allattamento: l’allattamento sembra essere un fattore pro-tettivo per la FPIES, anche se vi sono stati dei case-report di FPIES in al-lattamento, dovuti al passaggio delle proteine tramite il latte materno
- effettuare, se necessario, un test di provocazione in ospedale, in caso di diagnosi dubbia o se mancanza di latte materno

- se il test è positivo, scegliere come latte formulato un idrolisato estensivo e se non tollerato una formula a base di aminoacidi (fino al 20% dei bambini non tollera nemmeno l'idrolisato)

Lattanti da 6-12 mesi:

- continuare con allattamento materno e/o con latte formula (idrolisato estensivo o formula AA)
- ritardare lo svezzamento, poichè fino al 33% dei bambini con FPIES da latte può presentare FPIES con alimenti solidi
- al momento dello svezzamento introdurre prima frutta e verdura, poi i cereali, mentre legumi e pollame preferibilmente dopo il primo anno di vita. Fino all'80% dei bambini con FPIES da solidi reagisce ad un altro alimento. Tuttavia se un alimento di una categoria è tollerato, generalmente anche gli altri non dovrebbero determinare reazioni avverse.

Bambini > 1 anno di vita:

- proseguire con lo svezzamento, e in caso di pregresse reazioni documentate, attendere almeno 12-18 mesi dall'ultima reazione prima di ripetere il test di provocazione.

Nel bambino con FPIES, soprattutto se con multipli alimenti interessati, sono frequenti i problemi di malnutrizione. E' pertanto importante seguire le linee guida nutrizionali (*The first nutritional guidelines for FPIES. I-FPIES Advisory Dietitians, Groetch M, Venter C, Hofmeister B*), come ad esempio:

- utilizzare formule idrolisate (eHF) o a base di AA, e non bevande liquide come "latte" di riso o soia, poichè sono due alimenti frequentemente causa di FPIES da solidi
- effettuare uno svezzamento graduale e controllato (LG consensus) e variare consistenze e aspetto cibi offerti (rischio di food aversion)
- prestare attenzione alle carenze nutrizionali (minerali e vitamine)
- monitorare la crescita regolarmente.

Il test di provocazione

Il test di provocazione (TPO) deve sempre essere effettuato in ambiente ospedaliero, per il rischio di reazioni severe ed in alcuni casi descritti di necessità di rianimazione.

Le linee guida sono concordi nella metodica di esecuzione del TPO (Nowak-Węgrzyn A, et al. JIACI 2017; 27: 1-18):

- in ospedale, con personale addestrato, sempre anestesista disponibile

- monitoraggio dei parametri vitali pre/post test (ipotensione)
- posizionamento accesso venoso periferico
- esecuzione di un emocromo di base e a 4-6 h dal termine del test (controllo della neutrofilia >1550/mmc)
- se possibile effettuare raccolta delle feci post-test (controllo sangue, leucociti), ricordandosi che la diarrea inizia 5-10 ore dopo, ma può comparire fino a 24 ore dopo
- iniziare il TPO sempre con dose molto bassa se vi sono state precedenti reazioni severe, seguito da 2-3 ore di osservazione e poi dose somministrazione di una dose intera per età e altre 4 ore di osservazione
- se le IgE sono positive, va modificato il TPO come per le Allergie Alimentari IgE mediate, mantenendo però osservazione post-test prolungata come per FPIES
- dosare sempre IgE prima del TPO
- prestare sempre attenzione alle possibili reazioni severe: avere quindi a disposizione sempre O₂, possibilità di ventilazione meccanica o NiPPV, vasopressori per ipotensione, bicarbonati per acidemia, blu metilene se metaHbù
- ricordarsi che in questi casi l'adrenalina ha un ruolo molto limitato, poiché l'ipotensione è determinata dalla perdita di liquidi (tuttavia è in discussione il suo ruolo nelle forme IgE miste)

In caso di **test positivo** i farmaci da utilizzare sono:

- infusione soluzione fisiologica a 10-20 ml/kg EV, Gluc 5% mantenimento
- metilprednisolone 1 mg/kg EV (blocco/riduzione cascata infiammatoria)
- ondansetron 0.1 to 0.15 mg/kg EV (blocco del vomito); prestare attenzione all'allungamento QT intervallo (rischio di torsade de pointes): dose max 32 mg EV; rischio maggiore se bradiaritmia e terapie allungamento QT. L'ondansetron è sempre più utilizzato ed un suo ruolo è stato proposto anche per la gestione delle FPIES accidentali al domicilio (*Leonard et al*)

Il dosaggio del TPO consigliato in letteratura è di 0.06 gr - 0.6 gr di proteina/kg (0.15 to 0.3 gr/kg se reazioni severe) in 3 dosi uguali in 30 minuti, senza superare dose totale di 3 gr di proteina o 10 gr di alimento totale (100 mL di liquido), con una osservazione per 4 - 6 ore dopo il termine del test (*Nowak-Wegrzyn A et al. AAAAI consensus J Allergy Clin Immunol. 2017;139:1111-26*).

Nonostante questo vi sono in letteratura altri protocolli che prevedono dosaggi simili ma con schemi di somministrazione diversa. Rimane comunque al medico referente la scelta del protocollo più idoneo per il proprio paziente.

Il TPO va ripetuto ogni 1.5-2 anni, anche in relazione alla necessità dell'alimento trigger. In ogni caso, in caso di TPO positivo, si deve attendere almeno 12-18 mesi prima di ripetere il TPO. Per il pesce e l'uovo, data la risoluzione solitamente tardiva, si consiglia di attendere dopo i 5 anni di età.

Prognosi

La prognosi per la FPIES è buona: nella maggior parte dei casi si risolve nella prima infanzia, con età media intorno ai 2-3 anni per latte e soia, mentre per alimenti solidi come uovo e pesce in età scolare. In altri casi la FPIES per alimenti (soprattutto per il pesce) può persistere fino all'età adulta (*Vila Sexto L. J Investig Allergol Clin Immunol 2018; 28: 13-23*).

DIBATTITO

Canciani

Se ben ricordo in questi casi l'adrenalina funziona poco.

Saretta

L'adrenalina, in realtà, a meno che non sospetti una forma parzialmente IgE-mediata, non ha un ruolo perché l'ipotensione di questi bambini non è dovuta alla vasodilatazione ma alla perdita di liquidi, quindi non ha nessun ruolo terapeutico.

Canciani

Anche a livello di IgE, ecc... quindi tutti i mediatori non vengono bloccati. Quindi è più difficile da trattare. Per fortuna che è anche meno frequente.

Cogo

E da un punto di vista invece di deficit di micronutrienti, o comunque di deficit nutrizionali in generale, ci puoi dire qualcosa di più?

Saretta

Questa è sempre una diapositiva presa dal consensus conference, quello internazionale, in cui ci sono sia esperti europei che americani e australiani, in cui vengono evidenziate proprio delle determinate cose: ad esem-

pio, a parte il latte e la soia, possiamo andare a vedere l'uovo e loro elencano ad esempio la vitamina B12, e io dove la trovo la vitamina B12? Se non posso dargli l'uovo posso dargli la carne. E proprio in queste linee guida si dice: con quale carne comincio? Comincio con la mucca e con l'agnello, che sono quelle che danno un apporto proteico adeguato in cui però abbiamo meno reazioni. Questi bambini possono avere la FPIES da frutta e verdura, che sembra una cosa banale, però pensate di non poter mangiare la frutta e la verdura, pensate alle vitamine C, A ed E, che sono fondamentali per il bambino in crescita. Sì, è vero, posso dargli l'integratore, posso dargli il multicum, però loro raccomandano per tutti i bambini con la FPIES, soprattutto quelli che hanno più alimenti, di fare un monitoraggio continuo, quindi non solo il bilancio di crescita (quanto è cresciuto e quanto è aumentato di peso) ma fare proprio anche dei prelievi seriati per controllare quali sono le integrazioni che devo dare perché è molto frequente.

Cogo

Quindi il monitoraggio viene fatto delle vitamine e degli oligoelementi?

Saretta

Sì, esatto. Nella consensus c'è una tabella che indica, per ogni alimento, cosa devo andare a controllare, ogni quanto devo andare a controllarlo e quali sono le dosi di sostituzione che devo dare se per esempio non ho l'alimento sostitutivo per cui devo dare l'integrazione.

Martelli

Effettivamente ci sono questi fenotipi diversi che corrispondono a delle situazioni genetiche differenti e credo che uno degli aspetti più importanti sia conoscere qualcosa di più di queste forme che col tempo possono diventare anche IgE-mediate, che caratteristiche hanno, anche perché magari conoscendo le caratteristiche di base si potrebbero seguire in un modo differente sapendo che c'è magari un certo fattore di rischio, una FPIES con determinate caratteristiche che espone più di altre ad avere una sensibilizzazione anche IgE-mediata. Questo però è un aspetto ancora troppo poco conosciuto, anche se estremamente stimolante.

Cogo

Quindi voi fate una ricerca genetica?

Martelli

No, la fanno al Bambin Gesù. Ci sono dei filoni di ricerca già abbastanza avanti dove si sono posti questo tipo di domande e stanno lavorando in questo senso, non ho ancora nessun dato da poter portare, ma è estremamente stimolante sotto questo profilo. La FPIES, che per tanti anni ab-

biamo pensato fosse un'entità quasi unica, in realtà è un ventaglio di situazioni differenti, quindi complica ancora di più tutto l'approccio a questo tipo di malattia.

Cogo

Tu vedi in futuro la possibilità che questi bambini in qualche modo siano screenati geneticamente per vedere il fattore di rischio e a che cosa possono essere esposti successivamente nella loro vita?

Martelli

A breve sicuramente no, soprattutto per i costi, visto che la nostra sanità non è che sia molto messa bene. In prospettiva futura, se ci fosse la possibilità di qualche test più semplice, indubbiamente sarebbe più utile. Ma già solo, per esempio, conoscere questi bambini che col tempo diventano anche una forma IgE-mediata, sapere che caratteristiche di base hanno, magari esprimono precocemente questo tipo di situazione, quindi l'esordio, la familiarità atopica. Penso più a una serie di criteri semplici, quindi facilmente utilizzabili da tutti e che potrebbero essere buoni predittori di una certa situazione; al momento non si conoscono.

Cogo

E in Italia si sta delineando un registro, visto che è una malattia così relativamente rara?

Martelli

Qualcuno ci ha provato a fare il registro, adesso non so esattamente quanti centri partecipino, forse hai dei dati più aggiornati tu.

Saretta

Al Gemelli e a Torino, che sono i principali che si erano interessati, è stato fatto uno studio sui bambini con FPIES e nell'utilizzo dell'adrenalina, quindi c'è un registro di questi bambini, però non è sicuramente come, ad esempio, il registro americano a Cincinnati, questo anche per i numeri. Però in effetti io penso che si andrà verso anche la caratterizzazione di questi bambini.

Martelli

Secondo me è un problema importante anche sensibilizzare proprio il pediatra, perché se arriva un bambino con queste caratteristiche ed è di guardia fortunatamente un allergologo, la diagnosi è abbastanza veloce, ma se il piccolletto ha la sfortuna di gironzolare per un po' di pronto soccorso e una volta trova un neuropsichiatra infantile, un'altra volta trova un dermatologo pediatra, un'altra volta trova qualcun altro, automaticamente le diagnosi cominciano ad allungarsi molto come avete visto anche nella diapositiva. Quindi credo che ormai l'allergologo pediatra conosca

questo, forse dobbiamo un pochettino spingere queste informazioni anche più per la pediatria in generale per aiutare questi piccoli.

Canciani

È quello che cerchiamo di fare: ogni tre mesi facciamo una riunione con tutti i pediatri della Regione e anche del Veneto orientale. Discutiamo molto di questi casi pratici, anche del comportamento da assumere, che deve essere lo stesso da parte di tutti, non che ad un genitore si dice una cosa e ad un altro gli si dice la cosa opposta, perché così si crea solo confusione.

Visentini

Tra gli esami di laboratorio, che comunque sono aspecifici, io ho visto la ricerca dei leucociti e degli eosinofili nelle feci; questo è un test che a volte è stato richiesto in laboratorio ed è sempre molto difficile: trovi quello di turno, devi allestirlo, è molto soggettivo perché comunque è al microscopio... Al posto di questo esame microscopico manuale è possibile eseguire la calprotectina fecale? Direi che è un test molto preciso ed affidabile ormai.

Canciani

Credo che la calprotectina possa essere utile nella diagnosi differenziale.

Saretta

Il problema è che fino ai due anni di vita la calprotectina può essere elevata anche in maniera specifica, quindi ad esempio nei bambini che hanno diarree croniche aspettiamo... Certo, se trovo 200 mi verrà da pensare, ma se trovo 50/60 e magari ho un sospetto di una FPIES lieve, perché per fortuna esistono anche le FPIES lievi, quel 50/60/80 non mi aiuta nella diagnosi; però effettivamente farlo se trovo 300 sicuramente è indice di un danno intestinale, sempre che poi facciano diarrea, perché non sempre la fanno.

DOMANDE E RISPOSTE FREQUENTI NELL'AMBULATORIO DI ALLERGIA ALIMENTARE.

A. Martelli¹, F. Atzeri¹, L. Serradori¹, E. Veronelli²

¹UOC Pediatria. Ospedale G. Salvini. ASST Rhodense

²UOC Pediatria. Ospedale di Saronno. ASST Valle Olona

Nell'attività quotidiana del Pediatra, che svolge l'ambulatorio di allergia alimentare, sono davvero ricorrenti alcune domande poste dai genitori, dai bambini e dai ragazzi. Poiché queste domande vengono rivolte, allo stesso modo e dallo stesso nucleo familiare, a più Pediatri (quello di famiglia, quello ospedaliero, quello privato ecc.) è opportuno che le risposte siano il più possibile analoghe, per avere una maggior forza di convinzione sul programma da seguire. Non esiste infatti campo, come quello dell'allergia alimentare, dove le risposte siano spesso ondivaghe, poco chiare e non orientate in maniera semplice e decisa. Questa confusione apre sicuramente le porte ad incertezze e incomprensioni che sono spesso la premessa per il ricorso a diagnosi e terapie alternative, sicuramente molto diffuse nel nostro Paese. Per poter ovviare a questo inconveniente si proverà a sintetizzare le risposte principali alle domande più frequenti. Ce ne potrebbero essere davvero molte altre, ma quelle riportate e commentate sono quelle più importanti che possono, in caso di imperfetta comunicazione, determinare dubbi, confusione e perplessità.

1) Fra quanto guarirà l'allergia alimentare di mio figlio?

Risposte

- Si raggiunge prima la tolleranza per le forme di allergia alimentare non IgE mediate
- A 3 anni, l'85% dei bambini allergici ha trovato tolleranza per le PLV
- La tolleranza all'uovo è un po' più tardiva
- Le IgE anti-ovomucoide sono buone predittrici di non tolleranza all'uovo cotto
- La tolleranza deve essere sempre valutata con Tpo
- Chi rimane allergico da adulto, ha spesso reazioni sistemiche

Commento breve

Questa è una domanda frequentissima perché, anche se gli aspetti prognostici sono difficilmente prevedibili, uno dei pensieri più frequenti dei genitori, spesso inespressi, è quello di sapere se il proprio figlio guarirà e quando. Sono con prognosi ottima le allergie al latte vaccino, uovo e

grano, ed inoltre le forme non IgE mediate trovano tolleranza un po' prima. L'allergia alimentare a pesce e frutta secca tende invece a mantenersi nel tempo e ad essere ancora rappresentata in età adulta. Questo concetto guida anche i tempi di esecuzione del test di provocazione orale con alimento volto alla ricerca della tolleranza sapendo che è inutile accanirsi e tentarlo troppo frequentemente se la storia naturale di allergia a pesce e frutta secca lascia solo parziali margini di guarigione.

2) Il mio bambino potrà avere reazioni severe da allergia alimentare?

Risposte

- Non è detto che IgE elevate per alimento correlino con reazione severa
- Le IgE 'molecolari' possono aiutare nel predire la reazione severa
- Non eliminate mai dalla dieta alimenti già perfettamente tollerati in precedenza

Commento breve

È frequente che i genitori siano molto spaventati per valori estremamente elevati di IgE sieriche specifiche per un certo alimento o per il diametro del pomfo del prick test cutaneo. Occorre ricordare che più è elevato il valore delle IgE sieriche o del diametro del prick, più è elevata la probabilità che il bambino possa avere un test di provocazione orale positivo per l'alimento testato. Invece, a determinare il rischio per una reazione severa concorrono le IgE sieriche specifiche per alcune specifiche proteine dell'alimento, di norma più resistenti, sia al calore che alla digestione peptica. Oltre a questo, ci sono molte altre variabili a modulare la severità di una reazione allergica da alimento. Queste componenti vanno dalla capacità di release del mastocita alla risposta ai mediatori da parte degli organi bersaglio. Pertanto il puzzle che compone la predizione della reazione severa è molto complesso e difficilmente stimabile preliminarmente, con precisione.

3) Se mio figlio è allergico, può assumere gli alimenti con la dicitura: 'può contenere tracce di ...'?

Risposte

Gli alimenti ipoteticamente contenuti in tracce andrebbero esclusi in queste due situazioni:

- Anafilassi a basse dosi per quell'alimento
- Allergia all'arachide

Commento breve

Di norma non vengono esclusi, dalla dieta del bambino allergico, alimenti confezionati contenenti la dicitura “potrebbe contenere tracce di...”. Inoltre, al momento, non sono segnalate, nella letteratura italiana, reazioni severe secondarie all’ingestione di alimento confezionato con queste caratteristiche. Questo corretto atteggiamento di non escludere alimenti, solo per paura, è giustificato dalla dieta ristretta del bambino allergico che non deve restringerla ulteriormente se non occorre. Sappiamo inoltre che la dicitura sull’alimento confezionato è un modo, da parte delle Aziende alimentari, di tutelarsi sapendo che alcuni ingredienti vengono utilizzati, nella filiera produttiva, in un’area vicina alla produzione e confezionamento di altro alimento che pertanto avrà tale dicitura. Sono solo due le condizioni in cui andrebbero evitati questi alimenti con la specifica dicitura. Quando il bambino ha manifestato, in passato, reazione severa di anafilassi dopo ingestione di piccolissime quantità di un certo alimento. In questo caso sarà la mamma stessa che, spaventata dopo aver letto la dicitura sull’alimento confezionato, non proporrà l’alimento al figlio, memore della reazione pregressa a piccole dosi. Inoltre alcuni lavori della letteratura hanno evidenziato, anche se non nel nostro territorio, che le arachidi sono spesso contaminanti di alimenti che riportano la dicitura “potrebbe contenere tracce di arachidi”¹. Pertanto gli alimenti con la dicitura “potrebbe contenere tracce di arachidi” andrebbero esclusi dalla dieta del bambino allergico alle arachidi per la discreta probabilità di trovarle in quell’alimento confezionato.

4) Come posso riconoscere un nuovo episodio di anafilassi?

Risposte

- Il riconoscimento dell’anafilassi non è difficile anche per un genitore/insegnante
- Occorre spiegare bene cosa occorre osservare
- Attenzione alla diagnosi differenziale con le sindromi post-prandiali

Commento breve

Il riconoscimento dell’episodio di anafilassi da alimento, dopo il primo evento, risulta essere più facile da eseguire da parte dei genitori se è impostato bene, in precedenza, un percorso di educazione sanitaria ben articolato per spiegare ai genitori cosa devono semplicemente osservare nei vari apparati nel corso di un nuovo eventuale episodio. Un promemoria, riportato sull’action plan, estremamente utile nei momenti dell’urgenza, dovrebbe riportare quali sono i segni da osservare e dovrebbe esserci già scritto cosa fare, adrenalina compresa, nel caso in cui fossero rappresentati i differenti segni clinici di presentazione. Indispensabile commentare l’action plan, non solo con i membri della famiglia in maniera allargata, ma organizzare anche incontri con gli insegnanti di scuola

che, di norma, seguono e accudiscono il bambino. Una particolare attenzione va posta, in diagnosi differenziale, alle sindromi post-prandiali, come la sindrome da ristorante cinese, la “pollen food allergy syndrome” e la sindrome sgombroide,

5) Ho paura ad utilizzare l’adrenalina. Cosa posso farci?

Risposte

- Occorre avere action plan dettagliato da ripassare
- LA somministrazione dell’adrenalina non determina effetti indesiderati, ma effetti terapeutici: aumenta bruscamente la pressione arteriosa ma è proprio quello che vogliamo
- Nuove confezioni di adrenalina con autoiniettore (AA) possono facilitarne l’uso

Commento breve

Uno dei problemi più frequenti, nel trattamento dell’anafilassi da alimento, è la paura che il genitore ha all’utilizzo dell’AA². Il registro europeo dei casi di anafilassi ha registrato 10.184 casi con la descrizione dei fattori inerenti all’evento³. In realtà non è stato possibile tracciare un minimo comune denominatore relativo all’utilizzo dell’AA e pertanto non è possibile stabilire le circostanze in cui è stato più frequentemente utilizzato. A buon senso potrebbe sembrare che l’AA sia stata utilizzata specialmente nelle forme più severe ma i risultati del registro non consentono di dire questo. Quello che si sa è che, nell’ultima decade, si è verificato un incremento nell’uso di AA ma non è stato possibile definirne le circostanze d’uso.⁴ L’action plan deve anche ricordare, a chi assiste il bambino in quel momento, le modalità di esecuzione. Nuovi preparati, al momento non in vendita in Italia, hanno anche una breve registrazione che parte dopo aver attivato l’AA. La voce guida ricorda, con calma ma con fermezza, i vari passaggi che devono essere successivamente compiuti per agevolare i genitori a non fare errori di percorso.

6) Nell’APLV devo integrare la dieta con Ca?

Risposte

- Non occorre integrare Calcio nella dieta del lattante con APLV finché la dieta è esclusivamente con latte speciale sostitutivo
- L’integrazione con Calcio va iniziata con l’inizio delle pappe prive di PLV
- L’integrazione va eseguita, secondo i LARN, a dosi diverse in base all’età.

- L'integrazione con Ca va proseguita fino a Test di provocazione orale negativo e definitiva introduzione di latte vaccino e derivati

Commento breve

I nuovi LARN definiscono l'apporto giornaliero di Calcio raccomandato. Questo varia per età, partendo da 250 mg di Ca/dì per il lattante ed arrivando, nelle varie fasi dell'età pediatrica, fino a 1300 mg di Ca/dì nei ragazzi/e. Non occorre supplementare con Ca la dieta nel lattante con APLV finché è a dieta esclusivamente latte, con latti sostitutivi. Infatti, questi latti speciali per APLV sono già incrementati nell'apporto calcico e non occorre nessuna ulteriore integrazione. Quando il lattante introduce la prima e poi la seconda pappa, prive di proteine del latte vaccino e, di pari passo, i pasti con latte sostitutivo si riducono, occorre iniziare la supplementazione di Ca, seguendo i LARN, che andrà proseguita fino all'esecuzione di un test di provocazione orale risultato negativo e che potrà liberalizzare, nella dieta, la reintroduzione delle proteine del latte vaccino. Si sta anche cercando di realizzare dei nuovi prodotti del commercio per bambini con APLV, come ad esempio degli yogurt a base di miscele di aminoacidi, che siano fortificati per quanto concerne la quantità di Calcio.⁵

7) Quando dobbiamo pensare che il broncospasmo sia indotto da alimenti?

Risposte

- Se il broncospasmo non è isolato ma associato ad altri segni di allergopatia
- Se sospetto una manifestazione da PLV IgE mediata
- Se sono sospetti alimenti spesso causa di allergia alimentare
- Se il broncospasmo si presenta precocemente e in modo severo
- Per motivi prognostici

Commento breve

Il broncospasmo indotto da alimento è più frequente di quanto si possa pensare e va indagato in alcuni casi specifici. È particolarmente rappresentato nei lattanti e bambini con APLV. Il broncospasmo è raramente isolato come unico segno clinico. Infatti i segni respiratori indotti da allergia ad un alimento sono di norma accompagnati da segni cutanei o gastrointestinali. Uovo, latte vaccino, arachide, soia, pesce, frutti di mare, frutta secca sono i più comuni alimenti coinvolti nelle reazioni allergiche che provocano anche broncospasmo. Il broncospasmo indotto da alimento è più comune nei piccoli rispetto ai ragazzi e agli adulti. Infine la sensibilizzazione allergica (test positivi) per alimento o reazioni cliniche

all'alimento nell'infanzia frequentemente predicono il successivo sviluppo di asma.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Zurzolo GA et al. Foods with precautionary allergen labeling in Australia rarely contain detectable allergen. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1:401-3.
- 2) Niggemann B et al. Adrenaline autoinjectors in food allergy: in for a cent, in for a euro? *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23:506-8.
- 3) Grabenhenrich LB et al. Epinephrine in Severe Allergic Reactions: The European Anaphylaxis Register. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018 Mar 29.
- 4) Rueter K, Ta B, Bear N, Lucas M, Borland ML, Prescott SL. Increased Use of Adrenaline in the Management of Childhood Anaphylaxis Over the Last Decade. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018 Jan 13.
- 5) Payot F et al. Randomised Trial of a Yogurt-Type Amino Acid-Based Formula in Infants and Children With Severe Cow's Milk Allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Oct 31.

DIBATTITO

Canciani

Dato che ce l'hai proposto io interverrei sull'adrenalina: io nel '90 ho proposto, e credo di essere stato il primo, non solo in Italia, la terapia per la laringite con adrenalina ad alte dosi. C'era solo una segnalazione di un anestesista americano il quale aveva avuto un bambino con laringospasmo in sala e aveva immesso l'adrenalina nel tubo da intubazione. Quando ho proposto tale trattamento su "Medico e Bambino", qualcuno mi ha detto: "Guarda che sei a rischio medico legale". Sono passati 28 anni e non ho avuto alcuna segnalazione. È un farmaco veramente sicuro, specialmente nel bambino, non abbiate paura. Io ho fatto anche 5 fiale nei bambini piccoli per aerosol e l'assorbimento è circa metà, 1/5 che per via generale, ma non c'è nessun rischio nel bambino. Nell'adulto, se cardiopatico, può dare dei problemi alle coronarie, ma nei bambini non state lì a pensare, io dai 6 anni insegno ai bambini a farlo da soli.

Martelli

Due cose importanti. Cosa dire, secondo me, alla mamma quando ti dice che ha paura di fare l'adrenalina: dovete dire proprio che l'effetto dell'adrenalina è di aumentare rapidamente la pressione arteriosa, e questo è un beneficio, cioè è quello che vogliamo. Se c'è una situazione di shock, dobbiamo innalzare rapidamente la pressione arteriosa. Ovviamente in un cardiopatico il discorso cambia, ma questo effetto che nell'adulto o nell'anziano o nel cardiopatico può in alcuni casi rivestire qualche rischio, nel bambino è benefico. È questo che va detto, è un effetto farmacologico del farmaco che noi vogliamo, noi vogliamo proprio che accada questo. E questo per il dire; per il fare c'è anche una parte di paura che riguarda il fatto della manualità, e allora una cosa che serve molto è di non buttare via l'adrenalina quando scade, ma farli venire in ospedale e farlo direttamente sulla mela o sul bambolotto, perché la mamma crede di avere in mano una bomba, fondamentalmente è questo, una bomba innescata; e nel momento in cui lo fa dice: "Ma è tutto qua?". Sì, è tutto qua. Deve farlo però, perché non si rende conto che è tutto qua se non lo fa.

Canciani

Pensate che ho avuto dei farmacisti che si sono rifiutati, con la ricetta scritta, di dare alla mamma l'adrenalina. Non quella autoiniettiva, quella in fiale.

Cogo

L'adrenalina intanto dipende come la somministri, perché se la somministri per via endovenosa o con il tubo tracheale è un concetto completamente diverso.

Martelli

Viene fatta per via intramuscolare nel quadricipite.

Cogo

Se viene fatta per via intramuscolare ha un assorbimento molto più lento. Se fai una fiala di adrenalina in vena ad un bambino piccolo non è che sia esente da rischi. Si tratta molto del discorso se la diamo per aerosol, o se la diamo per via intramuscolare, allora il concetto è diverso perché l'assorbimento è molto più erratico, è molto più lento, e quindi tu ottieni l'effetto benefico dell'aumento della pressione che, perché è un potente vasoconstrictore, non dà un effetto tachicardizzante importante, o comunque lo dà a livelli sostenuti; ovviamente se poi è un bambino con comorbilità bisogna starci attenti. Ha ragione comunque il Dottor Martelli quando dice che la maggior parte dei bambini sono piccoli, fortunatamente sono sani e quindi questo farmaco è ben tollerato nel 99,5% delle condizioni; nelle malattie rare o in situazioni particolari va un attimo discusso. L'aerosol è ben tollerato, la via intramuscolare forse in alcuni casi specifici,

ma molto specifici, come nel caso dei cardiopatici bisogna interfacciarsi con il cardiologo, o con l'intensivista meglio ancora... Il concetto è, quando dai endovena al bambino, la dose di una fiala è 1 mg, e quindi nel bambino piccolo devi dare una dose molto più elevata.

Bonazza

Quando abbiamo fatto qualche corso nell'ambito della SIP in Toscana, una cosa che dicevano gli operatori era che, per rassicurare i genitori, si poteva raccontare che era capitato di pungersi accidentalmente nel preparare l'adrenalina e che non succede niente. E poi una cosa che si tende a fare oggi è dare due fiale di adrenalina, perché se con la prima dopo un quarto d'ora non ha risposto, ci vuole la seconda, oppure, come urgenza, un caso di maluso della prima fiala per emozione.

Martelli

Assolutamente sì, e va anche considerato l'aspetto geografico, cioè ci sono delle situazioni in cui il genitore potrebbe metterci un pochino più di tempo, o quanto meno anche il 112 ci potrebbe mettere più tempo ad arrivare, e quindi soprattutto in questi casi occorre fornire anche la seconda dose perché l'intervento del personale sanitario potrebbe essere un po' più dilazionato.

ALLERGIA E SCUOLA: COME COMPORTARSI E QUALI AVVERTENZE PRENDERE

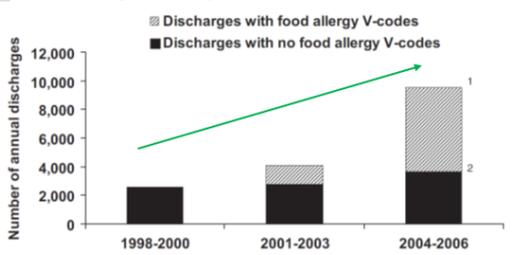
I. Liguoro

Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Udine

Allergia alimentare - Epidemiologia

TABLE 2 Prevalence of Common Food Allergies According to Age Group

Age Group	Frequency, % (95)				
	All Allergens (N = 3339)	Peanut (N = 767)	Milk (N = 702)	Shellfish (N = 509)	Tree Nut (N = 430)
Prevalence among all children surveyed					
All ages (N = 38 480)	8.0 (7.7-8.3)	2.0 (1.8-2.2)	1.7 (1.5-1.8)	1.4 (1.2-1.5)	1.0 (0.9-1.2)
0-2 y (n = 5429)	6.3 (5.6-7.0)	1.4 (1.1-1.8)	2.0 (1.6-2.4)	0.5 (0.3-0.8)	0.2 (0.2-0.5)
3-5 y (n = 5910)	9.2 (8.3-10.1)	2.8 (2.3-3.4)	2.0 (1.7-2.5)	1.2 (0.8-1.6)	1.3 (1.0-1.7)
6-10 y (n = 9911)	7.6 (7.0-8.2)	1.9 (1.6-2.3)	1.5 (1.2-1.8)	1.3 (1.1-1.6)	1.1 (0.87-1.4)
11-13 y (n = 6716)	8.2 (7.4-9.0)	2.3 (1.9-2.8)	1.4 (1.1-1.8)	1.7 (1.3-2.1)	1.2 (1.0-1.6)
≥14 y (n = 10 514)	8.6 (7.9-9.3)	1.7 (1.4-2.1)	1.6 (1.3-1.9)	2.0 (1.7-2.5)	1.2 (0.9-1.5)
P	.0000	.0001	.0504	.0000	.0000



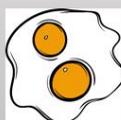
Gupta 2011
Barnum 2009

Allergia alimentare - Epidemiologia

Gli alimenti che più frequentemente causano allergie alimentari sono rappresentati da:

- Latte
- Arachidi
- Noci
- Uova
- Soia
- Farina

Frequency, % (95% CI)								
Peanut (N = 767)	Milk (N = 702)	Shellfish (N = 509)	Tree Nut (N = 430)	Egg (N = 304)	Fin Fish (N = 188)	Strawberry (N = 189)	Wheat (N = 170)	Soy (N = 162)
2.0 (1.8–2.2)	1.7 (1.5–1.8)	1.4 (1.2–1.5)	1.0 (0.9–1.2)	0.8 (0.7–0.9)	0.5 (0.4–0.6)	0.4 (0.4–0.5)	0.4 (0.3–0.5)	0.4 (0.3–0.4)



Gupta 2011

Allergia alimentare: un problema educativo

- In una survey che ha coinvolto 400 infermieri di scuola elementare, il 44 % ha riportato un aumento del numero di bambini con allergie alimentari.
- Più di 1/3 di questi infermieri ha, inoltre, riferito di avere a proprio carico almeno 10 o più studenti con allergie alimentari, considerando la problematicità di questa condizione al pari di altre patologie severe quali il diabete.

Weiss 2004

Food allergen	Percent* of food-allergic campers (n)
Nuts (peanuts, tree nuts)	80.95% (2470)
Seafood	17.84% (545)
Egg	8.5% (261)
Fruit/vegetable	8.1% (247)
Seeds	7.2% (219)
Dairy	6.0% (184)
Soy	2.0% (62)
Legumes	2.0% (62)
Wheat	1.4% (43)
Meat	0.9% (28)
Other†	0.5% (16)
Multiple‡	22.7% (692)

*Individual food allergy based on (n = 3055) campers with food allergies.

†Spices, chocolate.

‡Campers with >1 food allergy.

- In uno studio su 170 campi-scuola (122.424 studenti), di cui il 2.5% ha riportato allergie alimentari (3.055), solo il 39.7 % aveva con sé la siringa di adrenalina autoiniettabile

Schellpfeffer 2017

Allergia alimentare: un problema educativo

	Overall n = 237 n (%)	Type of the school the teachers work		p
		Public school teachers n = 91 n (%)	Private school teachers n = 146 n (%)	
How long have you been a teacher (years)	11.1 ± 9.7	10.6 ± 6.1	11.4 ± 11.4	>0.05
Have you ever had a student having a serious allergic reaction?				
Yes	117 (49.4)	25 (27.5)	92 (63.0)	<0.001
Have you ever seen someone having a serious allergic reaction?				
Yes	54 (22.8)	20 (22.0)	34 (23.3)	>0.05
Do you know of which of your students have allergies?				
Yes	126 (53.2)	21 (23.1)	105 (71.9)	<0.001
Are you aware of the symptoms of a serious allergic reaction?				
No	50 (21.1)	24 (26.4)	26 (17.8)	0.001
Aware of all of the symptoms	58 (24.5)	12 (13.2)	46 (31.5)	
Aware of some of the symptoms	129 (54.4)	55 (60.4)	74 (50.7)	
Have you been informed about anaphylaxis before?				
Yes	67 (28.3)	24 (26.4)	43 (29.5)	>0.05
How were you informed?				
Booklet	25 (37.3)	7 (29.2)	18 (42.0)	>0.05
Seminar	15 (22.4)	5 (20.8)	10 (23.0)	
Internet	12 (17.9)	3 (12.5)	9 (21.0)	
Media	15 (22.4)	9 (37.5)	6 (14.0)	

Survey su 237 insegnanti di scuola elementare:

- Solo il 10% era a conoscenza dell'esistenza di adrenalina autoiniezzabile e solo il 4% sapeva come applicarlo.
- Il 28% degli insegnanti ha riferito di aver ricevuto informazioni sull'anafilassi in precedenza, la maggior parte da opuscoli o dai media
- Solo il 6% degli insegnanti ha riferito che c'era un piano di gestione per l'anafilassi nelle loro scuole

Ercan 2012

Allergia alimentare: un problema educativo

- Su 1174 insegnanti di scuola elementare il 79,3% era in grado di identificare gli alimenti molto probabilmente coinvolti e il 90,8% conosceva i sintomi più frequenti.
- Mentre la maggioranza (65,4%) sapeva che "l'adrenalina" è il miglior farmaco per l'anafilassi, solo il 34,5% riferiva di sapere come usarla l'adrenalina nei bambini.
- Alla fine del corso, il numero di risposte corrette al test è aumentato in modo significativo.

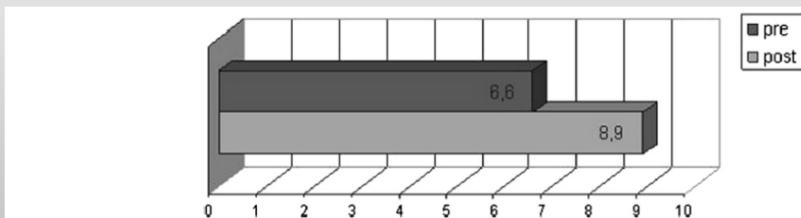


Figure 1 Knowledge on food and anaphylaxis: before and after course mean score.

Polloni 2013

Allergia alimentare: le reazioni a scuola

- Gli alimenti possono essere utilizzati per attività scolastiche quali: usare contenitori di latte vuoti per creare città, o caramelle come oggetti per contare, oppure le noccioline nelle lezioni di scienze. L'argilla modellante può contenere grano.
- Le feste di compleanno e altri eventi speciali coinvolgono tradizionalmente prodotti alimentari preparati a casa dai genitori di bambini non allergici.



- Dal 16 al 18 % dei bambini allergici riferisce di aver avuto almeno una volta una reazione mentre si trovava a scuola, e l'adrenalina sarebbe stata utilizzata in meno di 1/3 di questi casi
- Nel 20% dei casi le reazioni si sono verificate all'esterno dell'edificio scolastico

Nowak-Wegrzyn 2001
McIntyre 2005

Allergia alimentare: le reazioni a scuola

- **Reazioni fatali:** le **arachidi** rappresentano il cibo più frequentemente coinvolto in reazioni fatali, sebbene in generale qualsiasi allergia alimentare IgE-mediata potenzialmente potrebbe causare un'anafilassi grave.
- La percentuale di eventi fatali di questo tipo avvenuti a scuola varia dal **10 al 67%**.
- Le reazioni fatali sono più comuni negli adolescenti.



- In caso di anafilassi l'adrenalina dovrebbe essere somministrata il prima possibile, in quanto un ritardo nel suo utilizzo rappresenta un ulteriore fattore prognostico negativo.
- In uno studio, 6 bambini su 7 sopravvissuti ad una reazione anafilattica a scuola avevano ricevuto una dose di adrenalina entro 30 minuti dall'ingestione dell'allergene, mentre solo a 2 dei 6 deceduti era stata somministrata entro la prima ora.

ESPOSIZIONE ACCIDENTALE → CONTAMINAZIONE

Bock 2001
Sampson 2006

Allergia alimentare: l'Epipen



peso > 25 kg: 0,3 mg

peso 7,5-25 kg : 0,15 mg

Certificazione su foglio bianco (con riferimento alla legge 2005/202) e inviare il paziente in distretto.

Nel bambino < 15 kg non esistono auto-iniettabili ad hoc (in studio penne da 0,1 mg),
MEGLIO eccedere nel dosaggio che non somministrare terapia.

Allergia alimentare: l'Epipen

Indicazioni alla prescrizione di



Indicazioni assolute (c'è consenso in letteratura)

Bambini con precedente episodio di anafilassi grave

Indicazioni Relative

Bambini con precedente episodio di anafilassi lieve-moderata. In questa categoria è opportuno tenere in conto dei fattori di rischio di morte per anafilassi sotto elencati:

- Età > 5 anni (il 90% delle morti per anafilassi da alimenti viene registrata oltre l'età scolare)
- Asma bronchiale che necessita terapia di fondo
- Anafilassi alla frutta secca, pesci e crostacei
- Episodio di anafilassi dopo ingestione di minime quantità o dopo la sola inalazione o il contatto
- Anafilassi che ha interessato le vie respiratorie
- Allergia al grano e/o da anafilassi da esercizio fisico
- Residenti in una zona con difficoltà di accesso al Pronto Soccorso
- Affetti da dermatite atopica
- In terapia con beta-bloccanti o con farmaci ACE-inibitori
- Con valori di IgE totali > 10.000 UI/ml

RACCOMANDAZIONE: non prescrivere adrenalina solo per positività del prick test per alimento

Somministrare Adrenalina

- 1) Prendere la Adrenalina auto-iniettabile e togliere il tappo



- 2) Puntarlo contro il muscolo anterolaterale della coscia



- 3) Premere con forza fino a che non si sente un click e mantenerlo premuto per almeno 10 secondi



- 4) Estrarre la siringa e massaggiare la sede della iniezione per almeno 10 secondi. Mantenere sdraiato il bambino. Chiamare il 118 o portarlo ad un Pronto Soccorso



<http://www.selfpediatrico.it/fastjekt.html>

Allergia alimentare: il piano di gestione scolastico

- Il piano di gestione delle allergie alimentari di una scuola dovrebbe includere **politiche riguardanti l'uso del cibo** nelle varie attività, **dove vengono conservati farmaci e i protocolli** per contattare i **servizi di emergenza e/o i genitori** in caso di una reazione

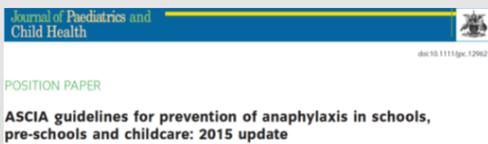


Table 1 Reducing the risk of anaphylaxis: key principles

1. Obtain up-to-date medical information and developing a health-care plan.
2. Staff training in recognition and management of acute allergic reactions.
3. Awareness that unexpected allergic reactions might occur for the first time outside of home in those not previously identified as being at high risk.
4. Age appropriate education of children with severe allergies and their peers.
5. Implementation of practical strategies to reduce the risk of accidental exposure to known allergic triggers.
6. Consider institutional provision of AAls for general use.

Allergia alimentare: il piano di emergenza personale

- La lista dei cibi a cui il bambino è allergico
- Segni e sintomi che il bambino potrebbe presentare in caso di reazione
- Istruzioni per il trattamento della reazione come da indicazione medica
- Contatto di emergenza (genitori, caregiver, medico)

American Academy of Pediatrics
DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN®

Allergy and Anaphylaxis Emergency Plan

Child's name: _____ Date of plan: _____

Date of birth: ___/___/___ Age ___ Weight: ___ kg

Attach child's photo

Child has allergy to _____

Child has asthma. Yes No (If yes, higher chance severe reaction)

Child has had anaphylaxis. Yes No

Child may carry medicine. Yes No

Child may give him/herself medicine. Yes No (If child refuses/is unable to self-treat, an adult must give medicine)

IMPORTANT REMINDER
Anaphylaxis is a potentially life-threatening, severe allergic reaction. If in doubt, give epinephrine.

<p>For Severe Allergy and Anaphylaxis What to look for</p> <p>If child has ANY of these severe symptoms after eating the food or having a sting, give epinephrine.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Shortness of breath, wheezing, or coughing • Skin color is pale or has a bluish color • Weak pulse • Fainting or dizziness • Tight or hoarse throat • Trouble breathing or swallowing • Swelling of lips or tongue that bother breathing • Vomiting or diarrhea (if severe or combined with other symptoms) • Many hives or redness over body • Feeling of "doom," confusion, altered consciousness, or agitation 	<p>Give epinephrine! What to do</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Inject epinephrine right away! Note time when epinephrine was given. 2. Call 911. <ul style="list-style-type: none"> • Ask for ambulance with epinephrine. • Tell rescue squad when epinephrine was given. 3. Stay with child and: <ul style="list-style-type: none"> • Call parents and child's doctor. • Give a second dose of epinephrine, if symptoms get worse, continue, or do not get better in 5 minutes. • Keep child lying on back. If the child vomits or has trouble breathing, keep child lying on his or her side.
--	--

SPECIAL SITUATION: If this box is checked, child has an extremely severe allergy to an insect sting or the following food(s): _____. Even if child has MILD symptoms after a sting or eating these foods, **give epinephrine.**

4. Give other medicine, if prescribed. Do not use other medicine in place of epinephrine.

- Antihistamine
- Inhaler/bronchodilator

<p>For Mild Allergic Reaction What to look for</p> <p>If child has had any mild symptoms, monitor child.</p> <p>Symptoms may include:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Itchy nose, sneezing, itchy mouth • A few hives • Mild stomach nausea or discomfort 	<p>Monitor child What to do</p> <p>Stay with child and:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Watch child closely. • Give antihistamine (if prescribed). • Call parents and child's doctor. • If symptoms of severe allergy/anaphylaxis develop, use epinephrine. (See "For Severe Allergy and Anaphylaxis.")
--	--

Medicines/Doses

Epinephrine, intramuscular (list type): _____ Dose: 0.15 mg 0.30 mg (weight more than 25 kg)

Antihistamine, by mouth (type and dose): _____

Other (for example, inhaler/bronchodilator if child has asthma): _____

Parent/Guardian Authorization Signature _____ Date _____ Physician/HCP Authorization Signature _____ Date _____

© 2017 American Academy of Pediatrics. All rights reserved. Your child's doctor will tell you to do what's best for your child. This information should not take the place of talking with your child's doctor. Page 1 of 2.

FIGURE 1
AAP Allergy and Anaphylaxis plan.

Allergy and Anaphylaxis Emergency Plan

American Academy of Pediatrics
DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN®

Child's name: _____ Date of plan: _____

Additional Instructions:

Contacts

Call 911 / Rescue squad: () -

Doctor: _____ Phone: () -

Parent/Guardian: _____ Phone: () -

Parent/Guardian: _____ Phone: () -

Allergia alimentare: la responsabilità del medico



- Educare i pazienti ad evitare l'esposizione agli allergeni.
- Ai genitori dovrebbero essere date istruzioni scritte, revisionate e firmate dal medico, su come gestire una reazione allergica.
- Tali informazioni dovrebbero includere quali farmaci, dosi e tempi da usare.
- In alcuni casi, il medico può essere coinvolto nell'educare la scuola e il personale o altri che potrebbero trovarsi a dover fornire assistenza per il bambino allergico.

AAP 2017

Allergia alimentare: la responsabilità del genitore



- Notificare alla scuola le allergie del bambino.
- Sviluppare con i membri del personale scolastico un piano che vada incontro alle necessità del bambino in classe, al bar, nei programmi del doposcuola o durante le attività extra-scolastiche.
- Fornire informazioni mediche scritte e firmate dal Curante in moduli ad-hoc.
- Fornire farmaci etichettati e preoccuparsi di sostituirli in caso di scadenza
- Educare il bambino ad auto-gestirsi riguardo la propria allergia alimentare, quindi, indicando con quali cibi può o non può entrare in contatto, quali sono i sintomi di cui doversi preoccupare, leggere in maniera corretta (in base all'età) le etichette degli alimenti.
- Fornire sempre tutti i numeri di contatto per emergenza.

AAP 2017

Allergia alimentare: l'aspetto legislativo

- La somministrazione dei farmaci in ambiente scolastico secondo posologia e tempi di un piano terapeutico prestabilito è una situazione prevista dalla legislazione italiana
- Relativamente alla necessità di far fronte ad una reazione allergica, la legge italiana prevede che qualora durante l'orario scolastico il bambino si trovi in pericolo di vita, anche presunto, è obbligatorio per il personale allertare il Servizio Sanitario di Emergenza
- Di fronte ad un'anafilassi è però essenziale somministrare tempestivamente l'adrenalina
- Manca una normativa specifica che identifichi figure preposte alla somministrazione di farmaci in ambiente scolastico (fanno eccezione i Convitti Nazionali, gli Educandati Femminili e le strutture in cui è previsto un infermiere)

Allergia alimentare: l'aspetto legislativo

- **Diritto Penale:** l'esercizio abusivo della professione (art. 348 c.p.); lesioni personali (artt. 582 e 590 c.p.) o omicidio colposo (art. 589 c.p.)

→ Ogni responsabilità di tipo penale va esclusa se il bambino con allergia è accolto a scuola secondo un *Modello Integrato di Prevenzione, Gestione e Assistenza Scolastica*.



- Certificazione del Pediatra di Base
- Documenti con riferimento ai sintomi
- Farmaci con posologie corrette
- Autorizzazione alla somministrazione

Allergia alimentare: l'aspetto legislativo

- **Diritto Civile:** l'iscrizione a scuola crea vincolo giuridico di protezione e vigilanza di natura contrattuale

→ Il dirigente scolastico deve garantire la tutela della salute e la sicurezza di tutti gli studenti programmando ed attuando tutte le misure atte a garantirlo

- **Diritto Penale:** art. 591 c.p. Obbligo di vigilanza.

→ La mancata somministrazione del farmaco salvavita con esposizione a pericolo di vita del bambino potrebbe configurare il delitto di abbandono di persona minore.



Allergia alimentare: la responsabilità della scuola

- Controllare la documentazione sanitaria presentata dalle famiglie.
- Coinvolgere sempre tutti gli studenti, compresi i bambini con allergie alimentari, in tutte le attività scolastiche, senza escluderli a priori.
- Identificare un team di persone adeguatamente preparate (infermiere, insegnante, addetto ai servizi di nutrizione ecc...) a collaborare per lo sviluppo di un piano di gestione del bambino con allergia alimentare.
- Assicurarsi che ogni persona dello staff che lavora nella scuola sia in grado di riconoscere tempestivamente i sintomi dell'anafilassi.
- Preparare e riuscire ad applicare in maniera corretta un piano di emergenza personalizzato prima che la reazione si verifichi.
- Coordinarsi con servizio infermieristico scolastico per la corretta conservazione dei farmaci



AAP 2017

TAKE-HOME MESSAGE

- L'allergia alimentare è un problema diffusa, ma la percezione del problema è ancora limitata.
- La scuola dovrebbe essere coinvolta nella gestione terapeutica e preventiva delle allergie alimentari.
- Esistono diverse modalità con cui si può attuare una prevenzione efficace in questo ambito, soprattutto con lo sviluppo di un piano di gestione personalizzato e formazione adeguata del personale.
- Necessità di colmare un buco legislativo sulla gestione delle allergie che si verificano in ambito scolastico.

DIBATTITO

Canciani

Senza osservare nessuna legge, basta comportarsi come “il buon padre di famiglia”. Quando vado nelle scuole dico sempre: “Fate come se fosse vostro figlio o vostro nipote”. Non c’è mai stata una persona che è stata condannata, c’è gente che ha rotto lo sterno facendo il massaggio cardiaco, c’è gente che ha provocato danni, ma nessuno è mai stato condannato, perché ci possono essere delle complicanze e poi non tutti sono specialisti del ramo. Però è anche vero che tu non puoi sottrarti dal portare soccorso a una persona: se voi uscite di qua e vedete uno per terra e ve ne andate via dritti, sia che siate medici, sia che siate una persona normale, potete essere condannati. Io dico sempre: “Se agite in coscienza non vi succederà niente, nessuno vi condannerà”.

Martelli

Sono d’accordissimo con te, e volevo aggiungere una cosa, proprio legata all’esperienza, perché quando si parla con alcuni insegnanti, dopo 2 o 3 minuti vi accorgete quando l’insegnante fa resistenza; ve ne accorgete subito. Allora dobbiamo essere capaci noi di aggirare l’ostacolo, è tutto lì il discorso. E io di solito lo aggiro così, perché c’è stata effettivamente tutta una serie di sentenze in cui l’insegnante è stato imputato di non aver fatto nulla. Nel momento in cui aveva avuto gli incontri con il medico, sapeva cosa doveva fare, aveva l’action plan, sapeva che in quel momento doveva intervenire, sapeva, cosa non secondaria, che l’action plan è firmato sia del medico che da entrambi i genitori, il che vuol dire che questo tipo di percorso è condiviso e voluto da tutte le parti in causa, alla domanda “Come mai non l’ha fatto pur avendo tutto?” non ha saputo rispondere e quindi poi c’è stata ovviamente una situazione di negligenza. Questo è sicuramente un trucchetto che potete utilizzare quando notate tipicamente molta resistenza da parte degli insegnanti. Poi il discorso dell’omicidio colposo, mi verrebbe da dire proprio l’omissione di soccorso, ribaltando completamente le forze in causa.

De Carolis

Mi è successo tante volte, e avevo chiesto consiglio al medico legale: chiunque sia a scuola, che sia la bidella, il professore, ecc., ha l’obbligo davanti al codice civile di intervenire. Comunque, anche se c’è l’action plan, io di solito presento il paziente, però c’è sempre un muro da parte dei professori. Però nelle scuole ci sono dei professori che prendono 120 o 180 Euro in più al mese perché hanno fatto un corso tipo pronto soccorso, e sono obbligati. Allora, quando mi capita che per un mio paziente devo andare in una scuola, chiedo al dirigente chi sono queste persone e le metto davanti al fatto compiuto: c’è questo problema e ci sono da fare queste cose. Firmo io l’action plan, però lo faccio firmare anche a tutti e due i genitori e al dirigente scolastico. Dopo dipende anche dalla flessibilità mentale del dirigente scolastico.

**CASI CLINICI ISTRUTTIVI
PORTATI DAI PARTECIPANTI**

*SEZIONE COORDINATA DA L. CAPRA
CLINICA PEDIATRICA, FERRARA*

IL CASO DI GIULIA

P. Bonazza

Pediatra di libera scelta, Grosseto

Giulia è una ragazza di quasi 17 aa che non ha mai avuto problemi allergologici e sempre fatto dieta libera, ma negli ultimi mesi ha avuto due episodi simili a distanza di circa un'ora dal pasto mentre faceva lezione di tennis. La prima volta dopo avere mangiato della pasta con tonno ha presentato dopo un'ora orticaria diffusa a tutto il corpo: interrotta la lezione fu iniziata terapia con cortisonico e antistaminico, le lesioni sono scomparse in 3-4 ore e in totale terapia fatta per 7 gg.

Dopo 10 gg mangia pasta con ricotta, cioccolato con nocciole e poi va al tennis. Questa volta l'orticaria diffusa è più importante e c'è anche un po' d'asma. Ripete terapia dell'altra volta, migliora sempre in qualche ora e viene fatta consulenza dal dermatologo che pensando ad un'anafilassi prescrive adrenalina e poi invia al centro allergologico dell'adulto.

In ambiente universitario a Firenze in fase di accertamenti indicano una dieta ristretta con ridotto carico di alimenti istamino-liberatori, indicazioni restrittive per sport da fare a digiuno e confermano adrenalina. L'ipotesi principale è una anafilassi da sforzo cibo dipendente.

Vengono fatti questi esami:

IgE specifiche per alimenti con netta positività per arachidi mela e pomodoro:

Descrizione Esame / Test	Risultato	U.M.	Valori di Riferimento
ALLERGOLOGIA			
IgE TOTALI	** 238.0	UI/ml	[0 - 100]
IgE SPECIFICHE pannello per alimenti			
F2 - Latte	0.05	UI/ml	[< 0.35]
F1 - Albume	0.05	UI/ml	[< 0.35]
F3 - Pesce (Merluzzo)	0.02	UI/ml	[< 0.35]
F13 - Arachidi	** 5.60	UI/ml	[< 0.35]
F4 - Grano	** 0.73	UI/ml	[< 0.35]
F24 - Gambero	0.17	UI/ml	[< 0.35]
F49 - Mela	** 8.92	UI/ml	[< 0.35]
F25 - Pomodoro	** 4.55	UI/ml	[< 0.35]

Ricerca dei principali panallergeni con positività per LPT pesca e arachide:

ImmunoCAP Specific IgE 0-100		
Nome esame	Nome esteso esame	Conc
t215	rBet v 1 PR-10 betulla	0,02 kUA/l
t216	rBet v 2 PROFILINA betulla	0,04 kUA/l
f420	rPru p 3 LTP pesca	9,13 kUA/l
f427	rAra h 9 LTP arachide	3,89 kUA/l

Concentrazioni IgE allergene-specifiche superiori a 0,1 [kUA/l] indicano presenza di sensibilizzazione.
Nelle allergie ai veleni di insetto e ai farmaci bassi livelli di IgE specifiche possono essere clinicamente molto importanti.

Viene confermata dieta con ridotto carico di istamino-liberatori, norme restrittive per l'esercizio fisico oltre a evitare assunzione di pesca e frutta secca.

Norme preventive per la Sindrome orticaria- angioedema ed anafilassi da esercizio fisico

- 1) Effettuare esercizio fisico almeno 6 ore dopo il pasto
- 2) Interrompere immediatamente l'esercizio alla comparsa dei sintomi prodromici (prurito al volto o alle mani o ai piedi o generalizzato, sensazione di calore generalizzato, astenia)
- 3) Evitare cibi istamino-liberatori
- 4) Evitare i cibi verso cui sono state evidenziate IgE specifiche
- 5) Evitare assunzione di FANS nelle 24 ore precedenti l'attività fisica
- 6) Raggiungere gradualmente lo sforzo massimale
- 7) Evitare attività fisica in condizioni di clima caldo umido.

A questo punto vengo contattato dalla famiglia di Giulia perché sono un po' disorientati, sono passati da una ragazza che mangiava di tutto e faceva vita normale ad una dieta ristretta e attenzioni rigide riguardo l'attività fisica oltre ad avere l'adrenalina sempre con sé (quando esce, va a scuola, va in vacanza...).

Alla visita abbiamo un E.O. negativo, mai asma all'anamnesi, facciamo una spirometria che è normale, i prick test per inalanti danno positività per Artemisia, per gli alimenti positività per arachide (metà del pomfo istaminico), netta positività per LPT, negativa profillina e Mela (mald1).

Visti gli esami si chiede conferma circa l'assenza di reazioni con alimenti e Giulia fa presente che sì, forse un po' di prurito alla bocca e in gola era presente con assunzione di pesca e forse anche con le noci, ma che di fondo però ha sempre mangiato di tutto e fatto sport senza problemi

A questo punto di fronte alle perplessità della famiglia su come procedere e data la rigidità delle indicazioni del centro allergologico universitario dell'adulto si contatta il centro allergologico pediatrico del Meyer di Firenze per capire la necessità di confermare o meno le indicazioni che sembrano un po' terroristiche.

Dopo 15 gg viene valuta al Meyer a Firenze dove sono ripetuti questi prick test

PRICK TEST *			
Dermatofagoide Pt	Graminacee	Latte	Istamina 4
Dermatofagoide Fa	Parietaria	Bianco d'Uovo	
Cavallo	Artemisia	Pomodoro	
Gatto	Cipresso	Arachide	
Cane	Olivo	Pesce (Merluzzo)	
Alternaria	Nocciolo	Grano	
Cladosporio	Betulla	Soia	
	Pioppo	Nocciola	
PRICK TEST - ALTRI ALLERGENI			
profilina	0		
LTP	7		
betulla	0		
PRICK BY PRICK			
noce	3	anacardio	0
nocciola	2	arachide	1
mandorla	1		
pistacchio	0		
pinolo	0		



E date queste conclusioni

A novembre dopo pranzo pasta con tonno, dopo mezzora Tennis : dopo 1 ora orticaria angioedema diffuso, dal medico curante corticosteroide IM e antistaminico. Risolto dopo 3-4 ore. terapia per 7 giorni. Dopo 10 gg dal primo episodio : pasta ricotta e cioccolato con nocciole : stessa reazione con in più wheeze: corticosteroide per os e Aeries, risolto in 4-5 ore;

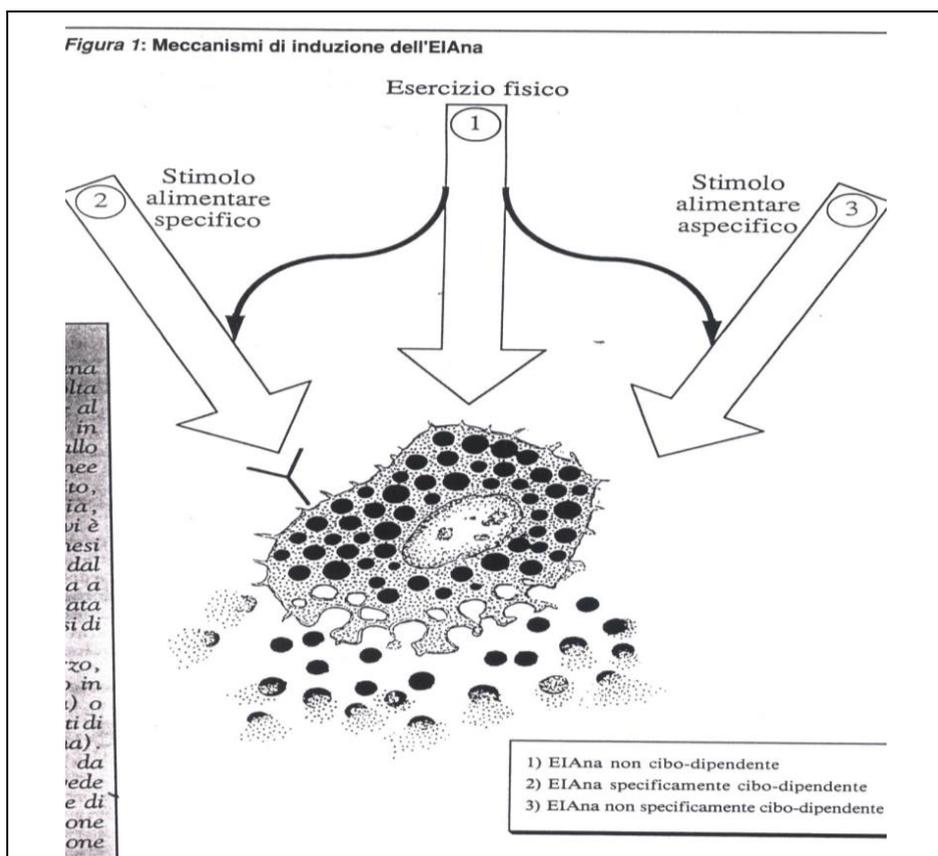
Esami ematici maggio 2018 : Bet v1 0,02 ; Bet v2 profilina 0,04 ; LTP pesca 9,13 ; Ara h9 LTP 3,89. Oggi si effettuano i test cutanei allegati. Si conclude per una diagnosi di anafilassi da sforzo cibo-dipendente.

In sintesi :

- si conferma la necessità di disporre di adrenalina con autoiniettore (Fastjekt 300, 2 confezioni)
- evitare l'assunzione di alimenti nelle 3 ore precedenti e seguenti uno sforzo fisico intenso, escluso piccole quantità
- dieta libera, limitare la assunzione di alimenti che determinano reazioni immediate (come riferito per pesca e noce).

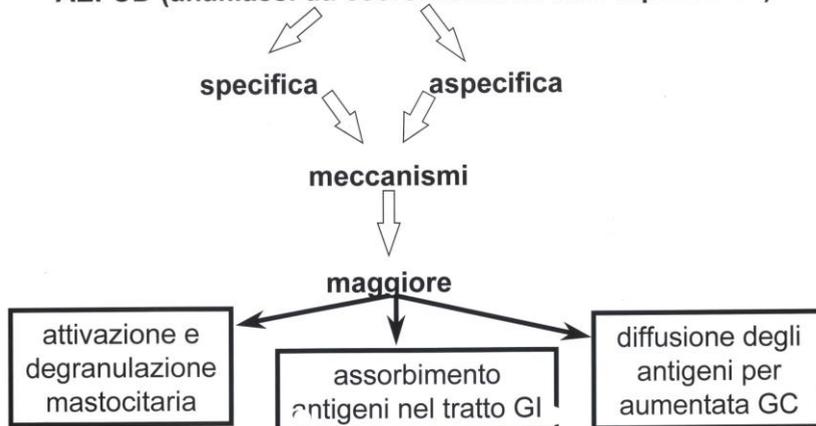
Controllo tra 6 mesi.

Certo viene confermata l'adrenalina (due confezioni per precauzione), attenzione allo sforzo fisico tre ore dopo il pasto e sempre attenzione tre ore successive allo sforzo, ma soprattutto fuori dallo sforzo fisico indicata dieta libera con attenzione di assumere piccole quantità di quegli alimenti (pesca e noce) che possono avere fatto pensare a reazioni immediate. Comunque controllo periodico ogni 6 mesi per valutare andamento ed evoluzione e capire se modificare indicazioni date. Il collega del Meyer fa presente come essendo un centro che fa desensibilizzazione per alimenti è per loro una specie di controsenso escludere alimenti che al di fuori dello sforzo fisico sono sempre stati. Siamo quindi chiaramente di fronte ad una anafilassi da esercizio fisico con allergia alimentare (FDEIA). In caso di anafilassi solo da sforzo l'acronimo è EIA.



VARIANTI E PATOGENESI DELL'ANAFILASSI DA ESERCIZIO FISICO

AEFCD (anafilassi da esercizio fisico cibo dipendente)



Durante l'esercizio fisico si ha nell'anafilassi da sforzo una attivazione della degranolazione mastocitaria, a questo si può associare una componente allergica specifica (nel caso di allergia ad un alimento) oppure una attivazione aspecifica da alimenti senza presenza di allergia IgE specifica. In questi casi senza IgE specifiche si dà importanza al carico istaminico degli alimenti istamino liberatori.

Queste sono le varie fasi cliniche come si manifestano in rapida successione nell'anafilassi da sforzo cibo dipendente.

*Tabella 1: Quadro clinico dell'anafilassi da sforzo**

Fase prodromica

- Astenia
- Sensazione di calore generalizzato
- Prurito
- Eritema cutaneo

Fase iniziale

- Eruzioni orticarioidi giganti che possono divenire confluenti
- Angioedema al viso, alle mani e ai piedi

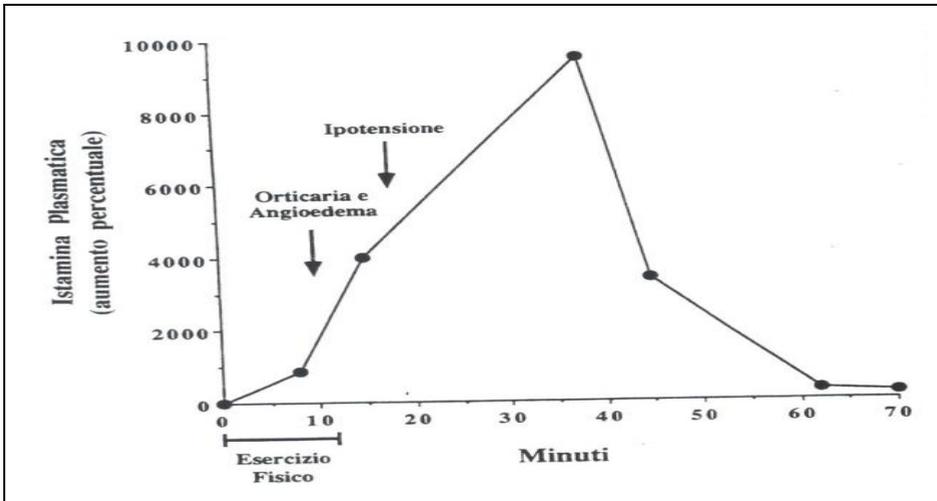
Fase conclamata

- Stridore inspiratorio, sibili o senso di soffocamento
- Coliche addominali, nausea, vomito, diarrea
- Ipotensione, sincope, vertigini
- Edema periorbitale, chemosi bulbare

Fase tardiva

- Cefalea
- Astenia
- Sensazione di calore generalizzato

* Adattato da Sheffer A.L., Austen K.F. - Exercise-induced anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 66: 106, 1980.



Questo schema invece rappresenta come si modifica la concentrazione di istamina nell'FDEIA nel plasma correlata con esercizio fisico e comparsa di sintomi (ripresa in un soggetto che stava facendo un test di provocazione specifico e corsa libera su tapis roulant).

Tabella 3: Elementi di diagnosi differenziale fra EIA e orticaria colinergica

DIAGNOSI DIFFERENZIALE	EIA	Orticaria colinergica
CLINICA Manifestazioni di carattere generale (cardiocircolatorio, addominale, respiratorio)	+++	+
LESIONI CUTANEE Pomfi Ø > 1 cm Pomfi Ø < 1 cm Angioedema	+++ + +++	--- +++ ---
FATTORI SCATENANTI Sforzo fisico Febbre Bagno caldo	+++ --- ---	+++ +++ +++
TEST DIAGNOSTICI Test da sforzo Testi al Mecholyl Test di induzione passiva di calore	+++ --- ---	+++ +++ +++

A scopo didattico viene riportata la diagnosi differenziale tra FDEIA e orticaria colinergica anche se la clinica è molto più sfumata con l'orticaria colinergica anche se alla base di entrambe le situazioni cliniche abbiamo aumento di temperatura cutanea e de granulazione mastocitaria.

E qui sotto possiamo vedere come da un vecchio lavoro era riportato come non esiste profilassi farmacologica per questo tipo di anafilassi.

Tabella 4: Exercise-induced anaphylaxis

PROTEZIONE FARMACÓLOGICA	EFFICACIA
Antistaminici	±
Beta-adrenergici	-
Teofillina	-
Cromoglicato	?

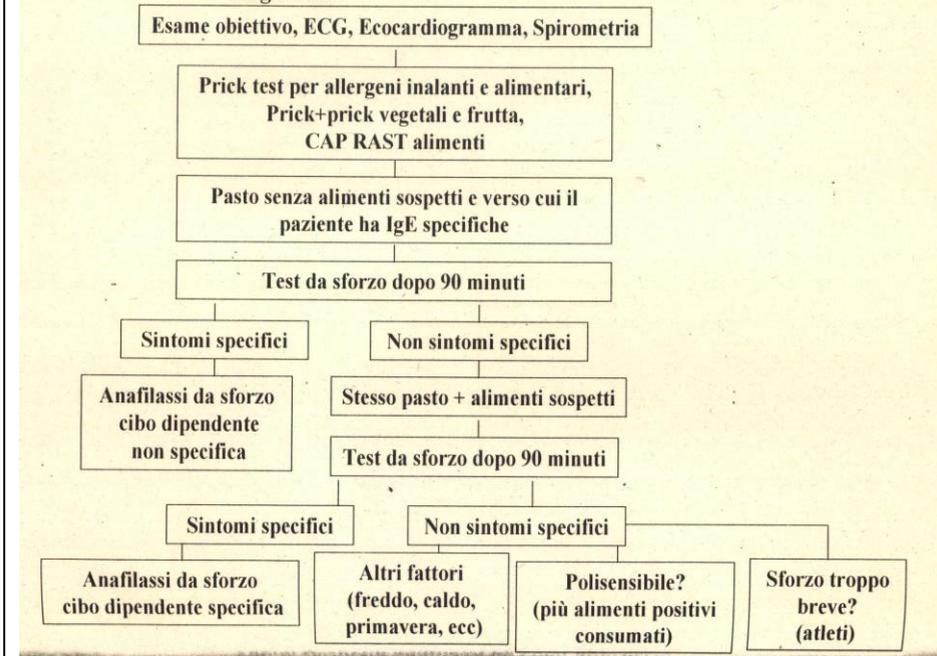
Tabella 2: Exercise-induced anaphylaxis

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

asma da sforzo
aritmie cardiache
anafilassi idiopatica
orticarie fisiche (colinergica)
sindrome carcinoide

E quelle che sono le possibili diagnosi differenziali... ma questo era un lavoro fatto da allergologi adulti.

Tab.3: Sospetta anafilassi da sforzo: approccio diagnostico.



La scuola allergologica del Meyer di Firenze alcuni anni fa indicava questa Flow Chart diagnostica in caso di anafilassi da sforzo per capire se era una forma:

- 1) solo da sforzo,
- 2) cibo dipendente specifica,
- 3) cibo dipendente aspecifica.

Sulla rivista Medico e Bambino di quest'anno era stato descritto un caso clinico simile al nostro in cui l'alimento scatenante erano i crostacei e i mitili che la ragazza aveva sempre mangiato ma a cena e lontano dallo sforzo, mentre quando le era capitato di assumerli a pranzo e poi effettuare lo sport aveva avuto una vera e propria reazione anafilattica.

Le indicazioni date in questo caso erano di far dieta libera senza restrizioni ma sapere di non poter assumere questi alimenti e fare poi lo sport entro le 6 ore successive.

In questo lavoro non si fa menzione di prescrizione di adrenalina.

Angelika Velkoski. Un caso di FDEIA Medico e bambino, pagine elettroniche 2018 ;21(6)

Mentre sempre su Medico e Bambino da domande e risposte (01/2017) si parla di un caso di FDEIA questa volta da grano saraceno. Le conclusioni a cui arriva sono:

- 1) Dieta libera al di fuori dell'esercizio fisico
- 2) L'eventuale provocazione senza attività fisica concomitante non dovrebbe avere necessità di ambiente protetto
- 3) Solleva perplessità sul dovere portare sempre con sé adrenalina anche al di fuori dell'esercizio fisico
- 4) Quale è l'esatto motivo per cui lo sforzo fisico fa perdere transitoriamente la tolleranza ad un alimento non è chiara al momento.

CONCLUSIONI

Dal nostro caso clinico possiamo provare a trarre queste conclusioni:

- 1) in caso di EIA la possibilità che alla base ci sia una allergia alimentare è variabile: abbiamo trovato percentuali tra l'81% ed il 30 %;
- 2) i più frequenti alimenti sono pomodori, cereali, arachide contenenti LPT
- 3) l'LPT sembra il sensibilizzante più frequente nei soggetti italiani (Romano)
- 4) La positività per un alimento al prick by prick da un forte sospetto diagnostico;

- 5) Se abbiamo LPT positivo e storia negativa possibile presenza di un alimento vegetale;
- 6) in caso di anamnesi muta pensare ad un possibile test ISAC che anche se meno sensibile del prick by prick può aiutare a trovare nel 20% sensibilizzazioni in caso di anafilassi idiopatiche (omega -5 gliadina e gamberetto).

Da quanto detto potremmo suggerire queste indicazioni operative:

- a) Proviamo a conoscere e riconoscere il problema
- b) Obbligo di raccogliere un'anamnesi accurata per possibili reazioni ad alimenti anche sfumate e spesso trascurate dai pazienti che serviranno per indirizzare l'iter diagnostico
- c) Test per alimenti dai prick by prick alle IgE specifiche fino al test ISAC
- d) Confrontarsi e discutere sempre con il centro di riferimento
- e) Per dare consigli condivisi e o programmare ulteriori controlli e indagini.

BIBLIOGRAFIA

- 1) L'anafilassi da esercizio fisico post -prandiale Romano A. Not.Allergol.13.205,1994
- 2) La sindrome orale allergica (OAS) Ricciuto G.et all. Not.Allergol.15:145,1996
- 3) Un caso di FDEIA (Food dependent exercise-induced Anaphylaxis) A.Velkoski.Medico e bambino pagine elettroniche 2018;21(6)
- 4) FDEIA da grano saraceno.Medico e Bambino 1/2017 Domande e Risposte

DIBATTITO

Fasoli

Io non ho mai avuto pazienti con anafilassi da sforzo, effettivamente ha un'incidenza molto bassa, 005.

Bonazza

L'incidenza è bassa, in effetti i casi sono relativamente aneddotici, però una volta che uno ne ha gestito alcuni poi gli altri diventano abbastanza semplici, perché lo sforzo è il fattore scatenante; magari lo sforzo è quello

che manifesta la situazione e poi la anamnesi sugli alimenti è un po' più complicata da fare perché all'inizio c'è una buona negazione del problema e spesso si trovano delle positività nascoste che, come dicevo stamani, a volte può complicare un po' la vita perché l'anafilassi è un fattore aggravante perché lo sforzo slatentizza una situazione che mediamente non abbiamo. Parlando sempre negli incontri che si facevano sugli adulti, loro dicevano che anche con gli inibitori di pompa e con l'acido acetilsalicilico bisogna fare attenzione perché possono facilitare un discreto assorbimento di antigeni che in condizioni normali non ci danno problemi.

Tagliati

Io adesso sono in rotazione in allergologia e ci è capitato di vedere un paio di ragazzi super allergici al latte, che a 16 anni tollerano 1-2 ml di latte, non di più, avere un'anafilassi non successiva allo sforzo ma in cui lo sforzo era anticipatorio: loro sono sportivi, fanno due ore di corsa al giorno, hanno assunto il latte una volta rientrati a casa, dopo circa un'oretta e mezza, e hanno avuto una sintomatologia importante.

Bonazza

Infatti, per l'anafilassi da sforzo, bisogna stare attenti all'assunzione dell'alimento 3 ore prima e 3 ore dopo perché sono descritti casi, anche se molto più rari, in cui nelle 3 ore dopo l'effettuazione dello sforzo fisico la scarica adrenalinica, l'aumento della circolazione, la vasodilatazione cutanea e sistemica associata ad un aumento della temperatura cutanea può facilitare l'assorbimento dei sintomi; per questo le sei ore, 3 ore prima e 3 ore dopo, connesse con lo sforzo fisico sono potenzialmente a rischio. Anche se più le 3 ore precedenti allo sforzo fisico.

Martelli

Capita invece talvolta di sentire delle storie di ragazzi o ragazze che hanno preso alimenti veramente diversi, e quindi in quello schemino che hai fatto vedere di Novembre ricordarsi sempre che ci può essere anche un'anafilassi indotta da esercizio fisico ma da alimento non specifico; quindi questo ricordatevelo, soprattutto nelle situazioni in cui l'anamnesi non sembra tornare tanto, perché sono situazioni diverse in cui gli alimenti sono differenti e non sembra esserci un filo logico conduttore che collega gli alimenti. In caso, pensarci sempre, perché c'è anche una situazione aspecifica alla base di questo.

Bonazza

Il problema infatti sull'anafilassi da sforzo è che spesso è l'anti-fenomeno di una situazione non chiara che c'è sotto, per cui non si può mai chiudere il discorso con una visita, ma il follow-up è fondamentale perché serve per vedere in corso d'opera cosa che succede. Il problema è che spesso

questi sono adolescenti, come è successo a questa signorina, sono proprio nella fase di passaggio in cui il nostro comportamento pediatrico è più tollerante, fa scontro con quello dell'adulto che è molto più aggressivo, quindi spesso ci sono delle difficoltà di gestione perché dopo un po' li perdiamo.

FPIES. ISTRUZIONI PER L'USO

S. Tagliati¹, M. Mazzocco¹, L. Pecorari², S. Barni², L. Capra²

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Ferrara

²Clinica Pediatrica, Università di Ferrara

Olivia

- Secondogenita, nata da parto vaginale spontaneo a 35 settimane + 6 giorni di gravidanza riferita per il resto normodecorsa. Adattamento cardiorespiratorio regolare.
- Allattamento al seno esclusivo fino all'età di **4 mesi** quando, per rientro al lavoro della madre, la poppata del mattino è stata sostituita con **pappa lattea** contenente circa 6 ml di latte vaccino. Al termine del pasto riferita comparsa immediata di coliche addominali, seguite dopo circa 2 ore da vomito profuso (6 episodi), ipotonia, pallore ed iporeattività agli stimoli.
- Completa risoluzione della sintomatologia dopo ripresa di un allattamento al seno esclusivo.
- Tuttavia a distanza di 5 giorni è stata riproposta pappa lattea seguita anche in tale occasione da coliche addominali immediate e vomito, un solo episodio dopo circa due ore dal termine del pasto. Non altri sintomi associati.



A 5 mesi Olivia arriva alla nostra attenzione

- Crescita statura-ponderale e sviluppo psicomotorio adeguati all'età
- Alvo e diuresi regolari
- Vaccinazioni come da calendario regionale
- Due ricoveri per broncopolmonite, il primo all'età di 15 giorni e il secondo a 2 mesi di vita

Anamnesi familiare

- Madre con asma bronchiale allergico ad inalanti
- Padre e fratello maggiore con riferita abituale buona salute

Ha introdotto nella dieta mela e pera senza problemi

Riferite coliche addominali dopo assunzione di biscotto contenente latte e grano

Latte	<input type="text" value="0"/>
Bianco Uovo	<input type="text" value="0"/>
Pomodoro	<input type="text"/>
Arachide	<input type="text"/>
Pesce Merluzzo	<input type="text"/>
Grano	<input type="text" value="0"/>
Soia	<input type="text" value="0"/>
Nocciole	<input type="text"/>
Istamina	<input type="text" value="4"/>

- A 5 mesi challenge con **latte** previo posizionamento di accesso venoso periferico → **positivo**



Dopo 3 ore dalla prima dose comparsa di vomito in assenza di altra sintomatologia: Olivia appariva vigile e reattiva, rosea, con parametri vitali regolari (FC 160 bpm, SaO2 98% in AA, TC 36°C, PA 113/64 mmHg). A distanza di altre 2 ore si presenta un secondo episodio di vomito, sempre in assenza di alterazioni delle condizioni generali e dei parametri vitali → si somministrano a questo punto 5 mg di Metilprednisolone con progressiva risoluzione del quadro. Concludiamo per **FPIES da latte vaccino** e consigliamo una dieta priva di latte e latticini

- A 5 mesi challenge con **riso** → **negativo**



- A 6 mesi challenge con **grano** → **negativo**



- A 6 mesi challenge con **uovo** → **negativo**

Tuttavia a distanza di meno di 2 mesi dal challenge Olivia assume nuovamente un uovo sodo intero con comparsa dopo 2 ore dall'assunzione di 3-4 episodi di vomito seguiti da letargia e sopore. Formuliamo a questo punto la diagnosi di **FPIES da uovo** e le consigliamo di toglierlo dalla dieta



- A 8 mesi challenge con **lenticchie** → **negativo**



- A 8 mesi challenge con **sogliola** → **negativo**



- A 9 mesi challenge con **pollo** → **negativo**



- A 9 mesi challenge con **manzo** → **negativo**



Olivia ha inoltre introdotto a domicilio mais, tapioca, carne di agnello/maiale/coniglio, vari tipi di pesce con lisca e vari legumi, prodotti da forno contenenti latte, verdura e frutta ad eccezione della banana

- Soia e banana saranno introdotti in regime protetto nei prossimi mesi
- Per l'uovo, il latte e i latticini si attenderanno 12-18 mesi dall'ultima reazione prima di proporre alla famiglia la reintroduzione



Edoardo

- Unicogenito, nato da parto vaginale spontaneo a termine di I gravidanza normodecorsa. Adattamento cardiorespiratorio regolare. PN 3350g.
- Allattamento artificiale esclusivo con latte di tipo 1 fino ai 5-6 mesi quando è stato intrapreso lo svezzamento secondo schema classico.
- Alla prima somministrazione di **sogliola (7 mesi di vita)** il bambino aveva manifestato vomito incoercibile a circa due ore dall'assunzione dell'alimento, per cui era stato condotto per il Pronto Soccorso di Santa Maria Annunziata.
- Consigliata nuova assunzione dell'alimento responsabile con comparsa, anche in questo secondo caso, di vomito. Tuttavia il vomito si presentava meno imponente rispetto alla prima occasione e a distanza di soli 30 minuti dal pasto. Non altri sintomi associati



Edoardo arriva alla nostra attenzione all'età di 7 anni e 5 mesi

- Crescita staturale e sviluppo psicomotorio adeguati all'età
- Alvo e diuresi regolari
- Vaccinazioni come da calendario regionale
- Frequenta la II elementare con buon profitto e buona socializzazione
- Pratica nuoto senza problemi
- Un ricovero all'età di 3 anni per disidratazione in corso di gastroenterite infettiva

Anamnesi famigliare

- Familiarità per atopia nel gentilizio materno, anamnesi famigliare per il resto silente

Dieta libera, poco varia e priva di pesce

Latte	<input type="text" value="0"/>
Bianco Uovo	<input type="text" value="0"/>
Pomodoro	<input type="text" value="0"/>
Arachide	<input type="text" value="0"/>
Pesce Merluzzo	<input type="text" value="0"/>
Grano	<input type="text" value="0"/>
Soia	<input type="text" value="0"/>
Nocciola	<input type="text" value="0"/>
Sogliola	<input type="text" value="0"/>
Istamina	<input type="text" value="7"/>

Sogliola cruda	<input type="text" value="0"/>
Sogliola cotta	<input type="text" value="0"/>
Merluzzo crudo	<input type="text" value="0"/>
Merluzzo cotto	<input type="text" value="0"/>
Istamina	<input type="text" value="4"/>

- A 7 anni e 8 mesi challenge con **sogliola** → **negativo**



DOSAGGIO IgE SPECIFICHE (RAST)

f3 merluzzo	0.00	KU/L
f40 Tonno	0.00	KU/L
Sogliola Rf337	0.01	

Sabrina

- Unicogenita, nata a termine di II gravidanza normodecorsa da taglio cesareo elettivo per motivi materni. Adattamento cardiorespiratorio regolare. PN 2500 g.
- Allattamento artificiale esclusivo con latte di tipo 1 antireflusso fino ai 4 mesi e mezzo quando è stato intrapreso lo svezzamento secondo schema classico. Dall'inizio dello svezzamento riferita ricorrenza di numerosi episodi caratterizzati da vomito profuso, ipotono e pallore cutaneo che si presentavano a distanza di due ore dal pasto.
- Negata sintomatologia diarroica associata. Mai eseguiti accessi in Pronto Soccorso.



Sabrina arriva da noi a 7 mesi di vita

- Crescita staturale-ponderale adeguata con peso al 25° P e altezza tra 25°-50°P
- Sviluppo psicomotorio adeguato all'età
- Alvo e diuresi regolari
- Vaccinazioni come da calendario regionale
- Un pregresso ricovero, all'età di 2 mesi, per infezione delle vie urinarie in assenza di patologie malformative documentate all'imaging

Anamnesi familiare

- Padre con allergia a FANS
- Madre con asma e oculorinite allergica ad inalanti. Riferisce inoltre dermatite da contatto

Ha introdotto nella dieta mela, pera e banana senza problemi

Tollera inoltre latte formulato di tipo 1 antireflusso e biscotti contenenti grano e latte

- A 7 mesi challenge con **mais e tapioca** → **negativo**



- A 8 mesi challenge con **merluzzo** → **negativo**



- Sempre a 8 mesi riferito vomito in due occasioni dopo assunzione di banana al domicilio. Sabrina aveva già assunto e tollerato la banana in passato. Tuttavia nel sospetto di **FPIES da banana**, questa è stata temporaneamente esclusa dalla dieta



- A 11 mesi challenge con **uovo** → **negativo**



- A 14 mesi challenge con **lenticchie** → **negativo**



- A 15 mesi anche il **riso**, il **pollo** e la **banana** sono stati reinseriti nella dieta direttamente al domicilio senza problemi di rilievo



- A 18 mesi challenge con **soia** → **negativo**



Sabrina ha inoltre introdotto a domicilio carne di agnello/maiale/manzo/coniglio, vari tipi di pesce con lisca e vari legumi, verdura e frutta varia



Domande e risposte

Per le famiglie

Di cosa si tratta esattamente? È un'allergia?

- L'acronimo FPIES (Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome) indica una forma meno comune di allergia alimentare, tipicamente **non IgE mediata**:
 - 1) Le manifestazioni interessano quasi esclusivamente il tratto gastro-intestinale, in assenza di altri sintomi IgE correlati (orticaria, sintomi respiratori);
 - 2) Gli accertamenti eseguiti (skin prick test e ricerca di IgE specifiche su sangue periferico) risultano negativi a dispetto di un quadro clinico suggestivo;
 - 3) Molte patologie entrano in diagnosi differenziale vista la non specificità dei sintomi, che appaiono tuttavia riproducibili dall'assunzione dell'alimento trigger e si risolvono con la dieta di eliminazione

Acute FPIES

Major criterion:

Vomiting in the 1-4 period after ingestion of the suspect food and the absence of classic IgE-mediated allergic skin or respiratory symptoms

Minor criteria:

1. A second (or more episode of repetitive vomiting after eating the same suspect food
2. Repetitive vomiting episode 1-4 h after eating a different food
3. Extreme lethargy with any suspected reaction
4. Marked pallor with any suspected reaction
5. Need for emergency room visit with any suspected reaction
6. Need for intravenous fluid support with any suspected reaction
7. Diarrhea in 24 h (usually 5-10 h)
8. Hypotension
9. Hypothermia

Chronic FPIES

Severe presentation: intermittent but progressive vomiting and diarrhea (occasionally with blood) develop, sometimes with dehydration and metabolic acidosis.

Milder presentation: intermittent vomiting and/or diarrhea, poor weight gain/failure to thrive, but without dehydration or metabolic acidosis.

Is food protein induced enterocolitis syndrome only a non IgE-mediated food allergy?

S. Miceli Sopo^{1,2*}, C. Fantacci¹, G. Bersani¹, A. Romano¹, L. Liotti¹, S. Monaco²

¹ Allergy Unit, Department of Pediatrics, Agostino Gemelli Hospital, Sacred Heart Catholic University, Rome, Italy
² Department of Pediatrics, Sengalia Hospital, Sengalia, Italy

Received 30 August 2017; accepted 6 October 2017

- Esistono diversi fenotipi di FPIES e in uno di questi le IgE avrebbero un ruolo patogenico non trascurabile → tipo di allergia alimentare «principalmente» non IgE mediato ma che prevede in realtà una patogenesi mista tra IgE e non IgE mediata.

Mio/a figlio/a rimarrà allergico/a per tutta la vita?

- Nella maggior parte dei casi si tratta di una condizione benigna, che non presenta sequele a distanza e si risolve con l'età in tempi brevi: il 35% entro i 2 anni, il 70% entro i 3 anni e l'80% entro i 4 anni. Complessivamente l'85-90% dei casi guarisce entro i 5 anni di vita.
- Il tempo di risoluzione dipende dal tipo di alimento in causa con tempi più rapidi per gli alimenti liquidi (18-24 mesi) rispetto agli alimenti solidi (fino a 5 anni).



18-24
mesi



24-36
mesi



35
mesi

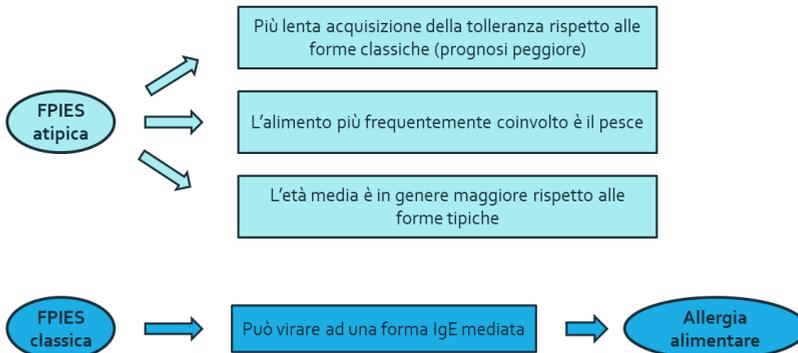


50
mesi



60
mesi

- Tuttavia il 4-25% dei pazienti con diagnosi di FPIES presenta una positività degli SPT e dei RAST (a basso titolo) per l'alimento trigger al momento dell'esordio



Quali indagini dovremmo eseguire?

Diagnostic criteria for patients presenting with possible FPIES	
Acute FPIES	
<p>Major criterion: Vomiting in the 1- to 4-h period after ingestion of the suspect food and absence of classic IgE-mediated allergic skin or respiratory symptoms</p>	<p>Minor criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. A second (or more) episode of repetitive vomiting after eating the same suspect food 2. Repetitive vomiting episode 1-4 h after eating a different food 3. Extreme lethargy with any suspected reaction 4. Marked pallor with any suspected reaction 5. Need for emergency department visit with any suspected reaction 6. Need for intravenous fluid support with any suspected reaction 7. Diarrhea in 24 h (usually 5-10 h) 8. Hypotension 9. Hypothermia

- La diagnosi di FPIES è clinica e si ritengono sufficienti due episodi di FPIES acuta con risposta alla dieta di eliminazione per formulare la diagnosi senza eseguire per il TPO.
- La diagnosi di FPIES acuta si basa sulla presenza del criterio maggiore e di 3 o più criteri minori.

Nowak-Wegrzyn A et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary—Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139(4): 1111-1126

- Il **challenge orale** gold standard per la diagnosi, andrebbe eseguito a distanza di 12-18 mesi dall'ultima reazione per valutare la tolleranza e quindi la possibilità di reintroduzione dell'alimento trigger. A scopo diagnostico è invece indicato se:

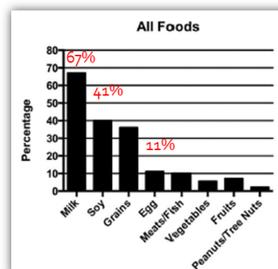
- La storia appare dubbia;
- Non è possibile identificare l'alimento scatenante;
- Il tempo intercorso tra l'assunzione e la clinica è atipico;
- Nonostante la dieta di eliminazione si assiste una persistenza della sintomatologia.

SPT

- Dosaggio ematico delle IgE specifiche
- PATCH test
- Endoscopia con biopsia
- Esami ematici con emogasanalisi
- Indagini sulle feci (sangue occulto, ricerca sostanze riducenti, leucociti/eosinofili fecali)

Quali alimenti potrebbero creare problemi?

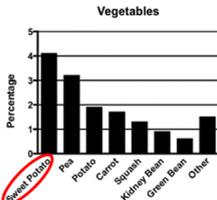
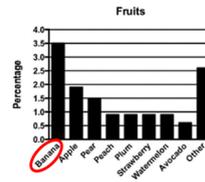
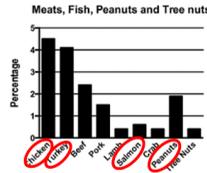
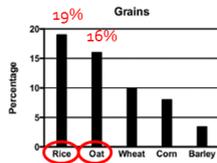
- Il latte vaccino è l'alimento più frequentemente responsabile dei casi di FPIES, seguito dalla soia.
- Molto frequente, soprattutto negli Stati Uniti, la ricorrenza di FPIES combinate soia-latte vaccino nei pazienti con una pregressa FPIES da latte vaccino (25-50% dei casi).
- I bambini con FPIES da latte o soia presentano inoltre un aumentato rischio di reagire anche a cibi solidi (soprattutto riso e avena)



Food Protein-induced Enterocolitis Syndrome: Insights from Review of a Large Referral Population

Melanie A. Ruffner, MD, PhD^{1,2*}, Kathryn Ruyman, BA^{1,2*}, Simona Santi, MD^{1,2*}, Antonella Gasferoni, MD, PhD^{1,2*}, Terri Bevan-Whitcomb, MD^{1,2*}, and Jonathan M. Spergel, MD, PhD^{1,2*} Philadelphia, Pa. and Florence, Italy

- Tra gli alimenti solidi risultano frequentemente rappresentati i cereali, le uova, la carne, il pesce, alcuni tipi di frutta, verdura e frutta a guscio.



Food Protein-induced Enterocolitis Syndrome: Insights from Review of a Large Referral Population

Melanie A. Ruffner, MD, PhD^{1,2*}, Kathryn Ruyman, BA^{1,2*}, Simona Bani, MD^{1,2*}, Antonella Cianferoni, MD, PhD^{1,2*}, Tere Brown-Whitcomb, MD^{1,2*}, and Jonathan M. Spergel, MD, PhD^{1,2*} Philadelphia, Pa and Florence, Italy

ORIGINAL ARTICLE Clinical Allergy

A multicentre retrospective study of 66 Italian children with food protein-induced enterocolitis syndrome: different management for different phenotypes

S. Mucci Sego¹, V. Giorgio¹, I. Della Lanza², E. Navesini², F. Mori¹ and R. Onestini¹

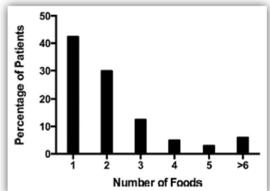
¹Department of Pediatrics, University of Sardinia (Italy) (Sestu, Italy); ²Unit of Paediatrics, Sabinow-Ferrari Hospital, Biadene Meda, Italy and ³Allergy and Clinical Immunology Unit, Anna Meyer Children's Hospital, Department of Paediatrics, University of Florence, Florence, Italy

Table 4. First food protein-induced enterocolitis syndrome episode to trigger foods

Food	No. of children (%)	Mean No. prediagnosis reactions
Cow's milk	44 (67)	2.7
Fish	8 (12)	2.8
Egg	4 (6)	2.5
Rice	3 (4)	3
Soy	3 (4)	2
Poultry	2 (3)	4
Goat's milk	1 (2)	1
Corn	1 (2)	1

I nuovi alimenti andranno introdotti in ospedale?

- La maggior parte dei pazienti (70%) presenta FPIES per uno o due alimenti, il 5-10% dei bambini con FPIES può reagire a più di 3 alimenti, mentre alcuni pazienti reagiscono fino a 6 o più alimenti.



Food Protein-induced Enterocolitis Syndrome: Insights from Review of a Large Referral Population

Melanie A. Ruffner, MD, PhD^{1,2*}, Kathryn Ruyman, BA^{1,2*}, Simona Bani, MD^{1,2*}, Antonella Cianferoni, MD, PhD^{1,2*}, Tere Brown-Whitcomb, MD^{1,2*}, and Jonathan M. Spergel, MD, PhD^{1,2*} Philadelphia, Pa and Florence, Italy



- Il challenge andrebbe eseguito in ambiente protetto in caso di:
 - FPIES da alimenti multipli
 - FPIES atipiche
 - Pregressa reazione severa
 - Storia dubbia con difficoltà ad individuare il trigger e persistenza dei sintomi nonostante la dieta di eliminazione
 - Famiglia non attendibile o disponibile all'inserimento domiciliare



- Recenti studi propongono l'inserimento domiciliare di alcuni alimenti: tale proposta dovrebbe derivare da una **decisione condivisa tra il pediatra e la famiglia**, valutando la compliance e l'ambiente familiare, la distanza dell'abitazione dal Pronto Soccorso, il tipo di alimento trigger e la severità delle pregresse reazioni.
- Il percorso domiciliare può essere attuato in caso da FPIES da singolo alimento (escluso il latte) in assenza di reazioni severe a distanza di 12-18 mesi dall'ultima reazione

L'accesso venoso va sempre posizionato?

- Una percentuale variabile dal 45% al 95% dei pazienti che si sottopongono al challenge vengono trattati con infusione endovenosa di fluidi, steroidi o entrambi.
- Inoltre un 15% dei pazienti con FPIES presenta sintomi severi come manifestazioni d'esordio: ipotensione e shock ipovolemico.
- L'accesso venoso periferico andrebbe assicurato nella **maggior parte dei casi**, soprattutto:
 - ai pazienti con pregresse reazioni severe che hanno condotto ad una valutazione clinica in Pronto Soccorso o al ricovero ospedaliero;
 - se l'alimento trigger è quello oggetto del challenge;
 - agli infanti o ai bambini di età maggiore con difficoltà nota nel reperire l'accesso venoso

Mio/a figlio/a rischia uno shock anafilattico?

- L'adrenalina autoiniettabile non viene raccomandata/prescritta di routine nei casi di FPIES

Current episode	Mild ^{A,B}	Moderate-to-severe
Symptoms	1-2 Episodes of emesis No or mild lethargy	>3 Episodes of emesis and moderate-to-severe lethargy
Management	Attempt oral rehydration at home (eg, breast-feeding or clear fluids)	Call 911 or go to the emergency department

[View Table in HTML.](#)

A. Child with history of severe FPIES reaction: call 911 or go to the emergency department if the triggering food was definitely ingested, even in the absence of symptoms or with any symptoms regardless of severity.

B. Child with no history of severe FPIES reaction.

Nowak-Węgrzyn A et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary—Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139 (4): 1111-1126

- Risultano tuttavia meritevoli di prescrizione i pazienti con **FPIES**: considerazione al rischio di anafilassi



Domande e risposte

Per i medici

Ha avuto una virosi...

- Spesso gli esami di laboratorio eseguiti in emergenza possono risultare confondenti: la neutrofilia e la leucocitosi neutrofila sono frequenti, inoltre il 65% dei pazienti con FPIES acuta presenta trombocitosi. L'acidosi metabolica, tipica delle forme severe, si osserva non di rado
- Ciò che più deve guidare verso la diagnosi di FPIES è l'anamnesi (alimentare ma non solo) e la rapida risoluzione dei sintomi

Laboratory features (optional, when available)

- Increased white blood cell count with neutrophilia
- Thrombocytosis
- Stool might be positive for leukocytes, eosinophils, or increased carbohydrate content
- Increased white blood cell count with neutrophilia
- Thrombocytosis
- Metabolic acidosis
- Methemoglobinemia
- Stool might be positive for leukocytes, eosinophils, or increased carbohydrate content

Nowak-Węgrzyn A et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein–induced enterocolitis syndrome: Executive summary—Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139 (4): 1111-1126

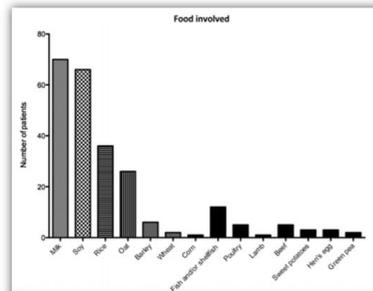
Table 2 Differential diagnosis of FPES [1]

Condition	Features that may distinguish from FPES
<u>Infectious gastroenteritis (e.g. viral, bacterial)</u>	Single episode of illness, fever, sick contacts
<u>Septic</u>	Rapid re-escalation alone not effective
<u>Neurotoxic enterocolitis (NEC)</u>	Newborns and younger infants, rapid escalation of symptoms, bloody stools, shock, intramural gas on abdominal radiographs. Symptoms begin within minutes to 2 h of exposure, positive IgE testing, usually other manifestations (e.g. urticaria)
<u>Anaphylaxis</u>	Look at the clinical context
<u>Food aversion</u>	Developmental delay, neurologic manifestations, organomegaly, reaction to fruits
<u>Inborn error of metabolism</u> (liver cycle defects, Hereditary fructose intolerance, tyrosinemia, galactosemia, propionic, methylmalonic aciduria, biotinidase defect), <u>hepatopulmonary-glycogen storage syndrome</u> , <u>Pyruvate dehydrogenase deficiency</u> , <u>mitochondrial disorders</u> , <u>maple syrup urine disease</u> , <u>ketohexose deficiency</u> .	
<u>Lactose intolerance</u>	In severe form, gas, bloating, cramps, diarrhea, borborygmi and vomiting following ingestion of liquid milk and large doses of dairy products with lactose
<u>Neurologic disorders (e.g. cyclic vomiting)</u>	No relation to specific food intake
<u>Gastrointestinal reflux disease</u>	Emesis more chronic and not usually severe (i.e. does not lead to dehydration), only upper GI symptoms present
<u>Hirschsprung's disease</u>	Delay in passage of the first meconium, marked abdominal distention
<u>Food protein-induced enteropathy</u>	Symptoms usually not temporally associated with specific food intake, symptoms more chronic than episodic, vomiting less severe, most commonly implicated foods cow milk, soy, wheat, egg white
<u>Eosinophilic gastroenteropathy (EG)</u> , <u>eosinophilic esophagitis</u> , <u>eosinophilic gastroenteritis</u>	Usually not associated with specific food intake, symptoms more chronic than episodic, vomiting less severe, more likely to have positive IgE tests
<u>Celiac disease</u>	No temporal relationship between symptoms and specific food intake, progressive malabsorption, celiac serology is positive
<u>Immune enteropathies (e.g. inflammatory bowel disease, autoimmune enteropathy, immunodeficiency)</u>	Rare in infancy, not related to specific food intake
<u>Obstructive problems (e.g. malrotation, Ladd's bands, volvulus)</u>	Not related to specific food intake, evidence of obstruction on radiological studies
<u>Coagulation defects</u>	No relation to specific food intake
<u>Alpha1-antitrypsin deficiency</u>	No relation to specific food intake, hepatic involvement
<u>Primary immunodeficiencies</u>	No relation to specific food intake, intestinal symptoms, frequent infections

Leonard S.A et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome: a review of the new guidelines. *World Allergy Organ J* 2018; 11 (1): 4

Common food challenges in children with FPES		
FPES to:	Clinical cross-reactivity/coallergy	Observed occurrence *
CM	Soy	~30% to 40%
	Any solid food	~15%
Soy	CM	~30% to 40%
	Any solid food	~15%
Solid food (any)	Another solid food	~44%
	CM or soy	~25%
Legumes	Soy	~50%
Grains: rice, oats, etc.	Other grains (including rice)	About 50%
Poultry	Other poultry	~40%

Nowak-Węgrzyn A et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary—Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139 (4): 1111-1126



Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience

Jean Christoph Caubet, MD,^{1,2*} Lara Simone Ford, MD, MPH,^{3,4*} Laura Siskles, BA,^{4,5*} Kirsi M. Järvinen, MD, PhD,^{6*} Scott H. Sicherer, MD,⁷ Hugh A. Sampson, MD,⁸ and Anna Nowak-Węgrzyn, MD⁹ *New York and Albany, NY, General, Switzerland, Queensland, Australia, and Philadelphia, PA*

DIBATTITO

Canciani

Questi tre casi che hai presentato li avete visti recentemente?

Tagliati

Si, sono recenti

Canciani

In così poco tempo?

Tagliati

Si, Olivia è nata a gennaio...

Canciani

Ma in quanto tempo circa?

Tagliati

Nell'estate.

Canciani

Quindi su quanti bambini visti, circa? E' abbastanza frequente?

Tagliati

Si, è abbastanza frequente, devo dire che a Firenze fanno circa 10-15 day hospital al giorno e in un'estate noi abbiamo osservato 3-4 casi di FPIES, quindi diciamo circa 200 pazienti al mese.

Saretta

Parli di day hospital allergologici?

Tagliati

Si, tutti i giorni ci sono 3 day hospital che funzionano e ognuno con una media di 7-8 pazienti, quindi forse sono anche sottostimati dall'archivio dati.

Saretta

Si, c'è da dire che il Meyer per quanto riguarda l'allergia ai farmaci vede lo stesso numero di pazienti che vede Ginevra, che è il centro di riferimento per l'intera Svizzera, quindi sicuramente il numero di bambini che afferiscono al Meyer è sovrastimato, nel senso che le FPIES che loro hanno avuto sono FPIES acute, mancano le FPIES croniche che sicuramente sono una piccola percentuale; però ci sono bambini che magari hanno avuto le FPIES lievi che non sono afferite al centro.

Tagliati

Noi ne abbiamo visti molti di più di questi tre casi di FPIES, vi ho riportato solo i casi più particolari.

Canciani

Questo mi meraviglia ancora di più, nel senso che non mi aspettavo tre casi in tre mesi.

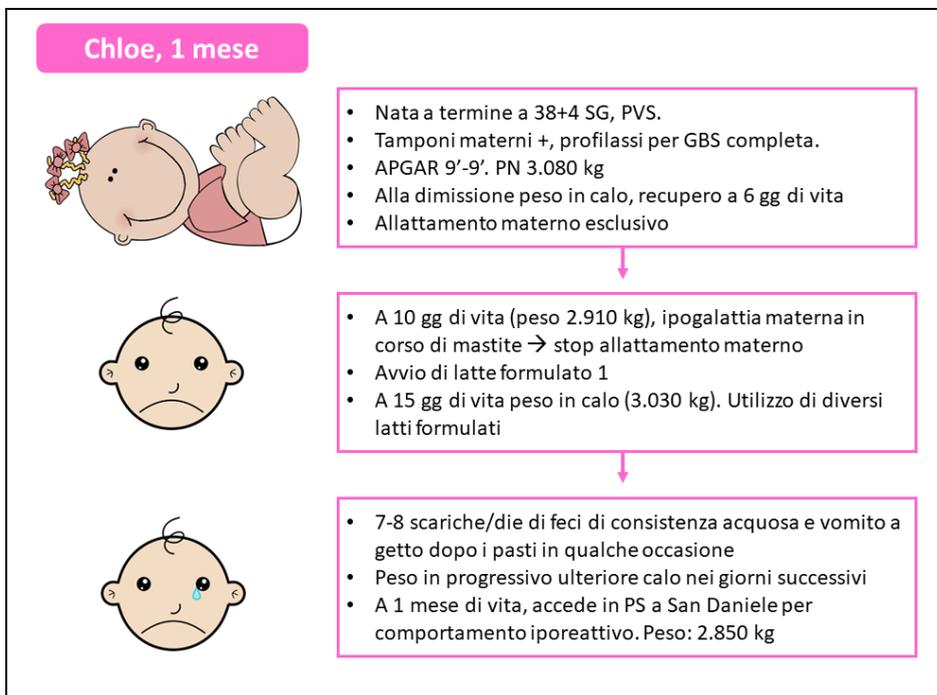
Tagliati

Si, uno è un caso vecchio che è venuto per completare.

UN LATTE A MISURA DI CHLOE.

I. Liguoro

Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Udine



Chloe, 1 mese



- Aspetto severamente distrofico, ipotonica ed iporeattiva. FA ampia, normotesa. Cute pallida e reticolata («bambina grigia»)
- PV: SpO₂ 100%, FC 133 bpm.
- EGA venoso: pH 7.11, pCO₂ 39 mmHg, HCO₃⁻ 12 mmol/L, BE-17, lattati 5, ammonio 76 mcMol/L
- Na⁺ 144 mmol/L, K⁺ 4.1 mmol/L, Cl⁻ 121 mmol/L
- GB 8.430/mmc(N 50%,L 40%), Hb 12 g/dl, Plt 443.000/mmc, PCR 11 mg/L, pct 0.05 ng/ml

ACIDOSI METABOLICA IPERCLOREMICA

ANION GAP
(Na⁺+K⁺)-(HCO₃⁻ +Cl⁻)

- AG = 12,5 → NORMALE

da perdita
[HCO₃⁻]

ANION GAP urinario

- AG = - 15 → NORMALE

• Acidosi metabolica con anion gap =

Causata da perdita di bicarbonati. Detta anche ACIDOSI METABOLICA IPERCLOREMICA

Cause GI: diarrea, fistole biliari/pancreatiche **Ridotta escrezione renale di acidi (=consumo)**
Cause renali: acidosi tubulare renale di tipo 2, acidosi uremica, acidosi tubulare
ingestione di tiazolidi (ifosfamide, renale di tipo 2, acidosi tubulare
tenofovir, topiramato, acetazolamide) acidosi renale di tipo 4 (ipoadosteronismo)

Chloe, 1 mese



ACIDOSI METABOLICA IPERCLOREMICA

- Avvia idratazione e supplementazione di bicarbonati
- Sospesi dopo 24 ore per riscontro di alcalosi metabolica
- Dopo reidratazione, bambina + reattiva
- Alla ripresa dell'alimentazione, ricominciano le scariche

Table 2

Main causes of chronic diarrhoea according to the age of onset.

0–30 Days	1–24 Months	2–18 Years
Abetalipoproteinemia	Apple juice and pear nectar	Apple juice or pear nectar
Acrodermatitis enteropathica	Autoimmune enteropathy	Antibiotic-associated
Autoimmune enteropathy	Chronic infection by <i>C. difficile</i> ,	<i>C. difficile</i> colitis
Congenital chloride Diarrhoea (CLD)	<i>G. lamblia</i>	Chronic infection by
Congenital sodium diarrhoea (CDS)	Chronic non-specific diarrhoea	<i>C. difficile</i> , <i>G. lamblia</i> .
Congenital short-bowel syndrome	Coeliac disease	Coeliac disease
Congenital lactase deficiency	Cystic fibrosis	Irritable bowel syndrome
Disaccharide intolerance	Food allergy	Inflammatory bowel disease
Food allergy	Post-gastroenteritis diarrhoea	Lactose intolerance
Glucose-galactose malabsorption		Post-gastroenteritis diarrhoea
Hirschsprung's disease		
Immunodysregulation, polyendocrinopathy and enteropathy		
Lysinuric protein intolerance		
Malrotation with partial blockage		
Microvillous inclusion disease (MID)		
Neonatal lymphangiectasia		
Primary bile-salt malabsorption (PBAM)		
Tufting enteropathy		
Intestinal pseudoobstruction		

Guarino A, *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2012

STEP 1	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Intestinal microbiology <ul style="list-style-type: none"> • Stool cultures • Microscopy for parasites • Viruses • H₂ breath test ▶ Screening test for celiac disease: <ul style="list-style-type: none"> • Serology according to age and level of IgA (including AGA IgA/IgG, EMA IgA/IgG, tTG IgA/IgG) ▶ Non invasive tests for: <ul style="list-style-type: none"> • intestinal function (including double sugar test, xylosemia, iron absorption test) • pancreatic function (amylase, lipase, fecal elastase) • intestinal inflammation (fecal calprotectin, rectal nitric oxide) ▶ Tests for food allergy: <ul style="list-style-type: none"> • Prick/patch tests for foods 	
STEP 2	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Evaluation of intestinal morphology: <ul style="list-style-type: none"> • Endoscopy and standard jejunal/colonic histology • Abdominal Ultrasounds • Morphometry • PAS staining • Electron microscopy 	
STEP 3	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Special investigations: <ul style="list-style-type: none"> • Intestinal immunohistochemistry • Anti-enterocyte antibodies • Serum chromogranin and catecholamines • Autoantibodies • ⁷⁵SeHCAT measurement • Brush border enzymatic activities • Motility and electrophysiological studies 	

Steps diagnostici per diarrea cronica

1

EMOCROMO
INDICI FLOGOSI
FUNZIONALITA'
D' ORGANO

P

COLTURE



- Emocromo e indici di infezione **negativi**
- **DA SEGNALARE IN TUTTI GLI EGA → metaemoglobinemia 3%**
- Colture per virus (norovirus, rotavirus, adenovirus), batteri (E.Coli, Clostridium, enteropatogeni comuni), parassiti (inclusa Giardia) **negative**
- ECG ed ecocardio **negativi**
- Vis. Oculistica **negativa**

2

TEST ALLERGOLOGICI

S

TEST DI FUNZIONE
INTESTINALE

T

TEST DI FUNZIONE
PANCREATICA

E

P

Laboratorio: STEP 2



- Es. chimico-fisico feci: **presenza di amido e spiccato aumenti dei grassi fecali neutri** → compatibile con sindrome da malassorbimento
- SOF: negativo
- Indici nutrizionali: nella norma tranne **lieve ipoalbuminemia con 3.0 g/dL**
- Test allergologici: **debole sensibilizzazione IgE specifiche per caseina**
- Funzionalità intestinale/pancreatica: **elastasi 60 ug/g (1° dosaggio in corso di diarrea all'esordio: da diluizione)** → avvio di enzimi pancreatici a dosaggio ridotto concomitante al cambio latte → 2 valutazioni successive alla sospensione del CREON > 200 ug/g
- Calprotectina fecale: aumentata → compatibile con sindrome infiammatoria

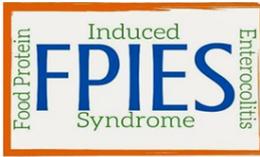
GENETICA PER FIBROSI CISTICA NEGATIVA

Table 2

Main causes of chronic diarrhoea according to the age of onset.

0–30 Days	1–24 Months	2–18 Years
Abetalipoproteinemia	Apple juice and pear nectar	Apple juice or pear nectar
Acrodermatitis enteropathica	Autoimmune enteropathy	Antibiotic-associated
Autoimmune enteropathy	Chronic infection by <i>C. difficile</i> ,	<i>C. difficile</i> colitis
Congenital chloride Diarrhoea (CLD)	<i>G. lamblia</i>	Chronic infection by
Congenital sodium diarrhoea (CDS)	Chronic non-specific diarrhoea	<i>C. difficile</i> , <i>G. lamblia</i> .
Congenital short-bowel syndrome	Coeliac disease	Coeliac disease
Congenital lactase deficiency	Cystic fibrosis	Irritable bowel syndrome
Disaccharide intolerance	Food allergy	Inflammatory bowel disease
Food allergy	Post-gastroenteritis diarrhoea	Lactose intolerance
Glucose-galactose malabsorption		Post-gastroenteritis diarrhoea
Hirschsprung's disease		
Immunodysregulation, polyendocrinopathy and enteropathy		
Lysinuric protein intolerance		
Malrotation with partial blockage		
Microvillous inclusion disease (MID)		
Neonatal lymphangiectasia		
Primary bile-salt malabsorption (PBAM)		
Tufting enteropathy		
Intestinal pseudoobstruction		

Guarino A, *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2012



- Forma rara di allergia alimentare non IgE-mediata che insorge di norma entro i primi 9 mesi di vita
- È caratterizzata da sintomi gastrointestinali severi con possibile evoluzione in acidosi metabolica con metaemoglobinemia
- La rimozione dell'alimento porta all'immediata risoluzione dei sintomi.

Table 1
Most common symptoms of FPIES in cohort studies (%)

	Mehr et al ⁴ (N = 35; 66 Episodes)	Katz et al ² (N = 44 CM FPIES)	Sopo et al ³ (N = 66)	Ruiz-Garcia et al ¹¹ (N = 16)	Tan & Smith ⁷ (N = 31 Adults)	Ludman et al ⁸ (n = 50 Acute, n = 4 Chronic)	Caubet et al ⁶ (N = 74 Positive OFCs)
Vomiting	100 (66)	100 (44)	98 (65)	100 (16)	71 (24)	81 (44)	96 (70)
Diarrhea	24 (16)	25 (11)	54 (36)	56 (9)	58 (18)	37 (20)	7 (5)
Lethargy	85 (55)	77 (34)	—	25 (4)	—	17 (9) ^a	7 (5)
Pallor	67 (44)	14 (6)	80 (53)	19 (3)	—	15 (8) ^b	—
Abdominal pain	—	—	—	—	77.4 (24)	6 (3)	80 (59)
Hypotension	—	—	77 (51)	—	—	—	19 (14)

Values are percent (no. of subjects).

Abbreviation: CM, cow's milk.

^a "Lethargy".

^b "Gray appearance".

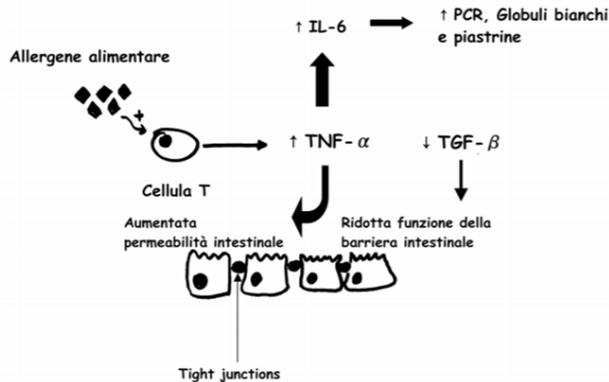
- Incidenza 0,34 %
- F > M
- Età media di esordio: 2-3 mesi
- 20-70% familiarità per atopia

Katz Y, *J Allergy Clin Immunol*, 2011
 Sopo SM, *Clin Exp Allergy*, 2012
 Mehr S, *Pediatrics*, 2009
 Caubet JC, *J Allergy Clin Immunol*, 2014
 Tan JA, *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2014
 Ludman S, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2014



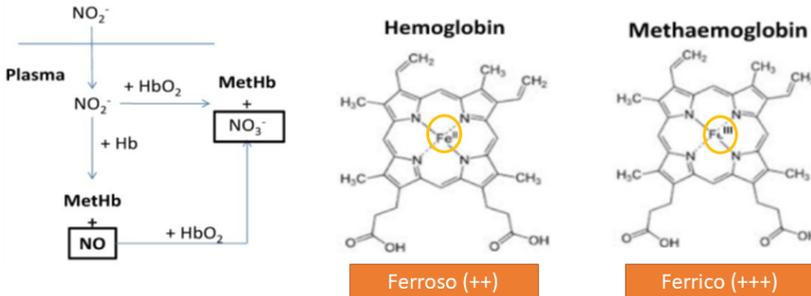
PATOGENESI

L'aumentata espressione di TNF- α prodotta dai linfociti T specifici per l'alimento in causa agirebbe provocando un'aumentata permeabilità intestinale con passaggio di antigeni nella sottomucosa e successiva attivazione "a cascata" di altri linfociti antigene-specifici



Heyman M, *Gastroenterology* 1994

METAEMOGLOBINEMIA



La metaemoglobinemia potrebbe derivare da un processo di ossidazione dell'eme causato da un'elevazione dei nitriti di produzione intestinale per la ridotta attività delle catalasi durante il processo infiammatorio

Powell GK, *Compr. Ther*, 1986

DIAGNOSI

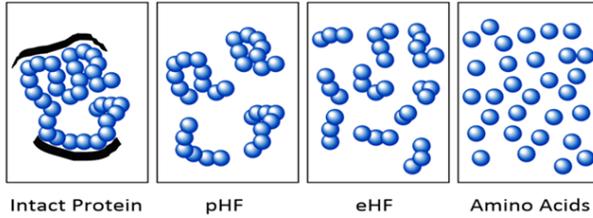
Table 5
Proposed old and new FPIES diagnostic criteria for acute reactions

Powell Criteria ³¹	New Proposed Criteria
<9 mo at initial reaction	Major Criteria
Exposure to food elicits repetitive vomiting and/or diarrhea within 4 h without any other cause for symptoms	1. Repetitive vomiting or diarrhea within 6 h of food ingestion
Symptoms are limited to gastrointestinal tract	2. Absence of cutaneous and respiratory symptoms suggestive of an IgE-mediated allergy
Avoidance of the offending protein from the diet results in resolution of symptoms	3. Removal of causative food results in resolution of symptoms
Reexposure or a food challenge elicits the typical symptoms	4. Reexposure or a food challenge elicits the typical symptoms
	Minor Criteria
	a. Hypotension
	b. Lethargy, pallor, or hypotonia
	c. Negative skin-prick test and undetectable specific IgE level
	d. Absence of fever or hypothermia (<36°C)

- 11-24% possono presentare IgE positive a basso titolo
- Questi pazienti presenteranno un decorso prolungato
- La probabilità che sviluppino intolleranze multiple verso alimenti solidi è più alta nei bambini con FPIES verso le proteine del latte vaccino

Leonard AS, *Pediatr Clin N Am*, 2015

LATTI SPECIALI: l'how to



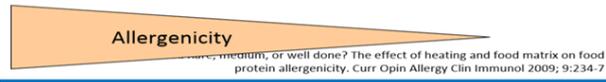
Intact Protein

pHF

eHF

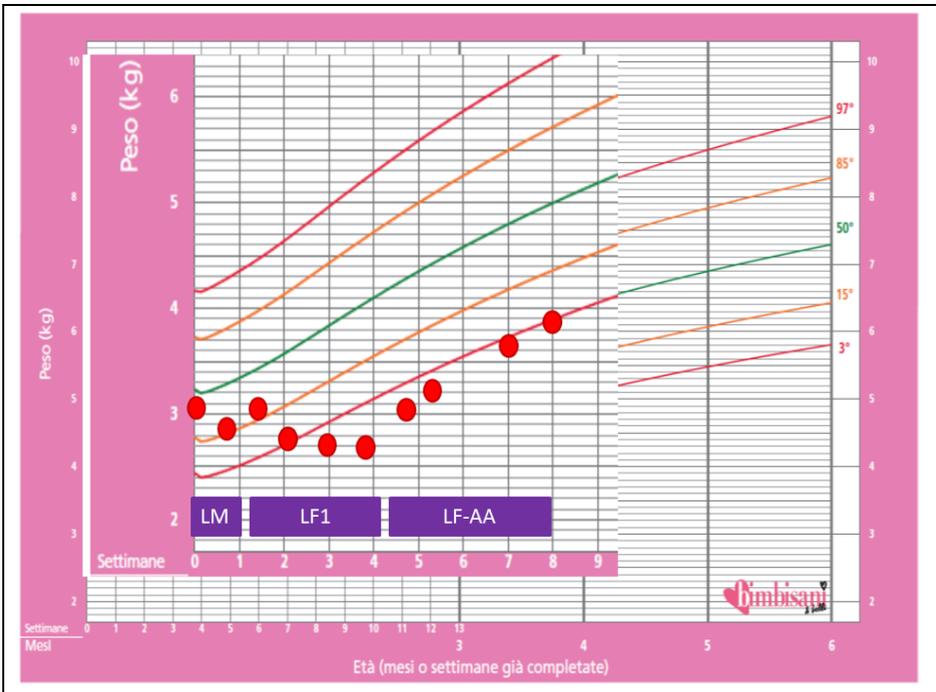
Amino Acids

Allergenicità



Si distinguono in base al grado di idrolisi delle proteine:

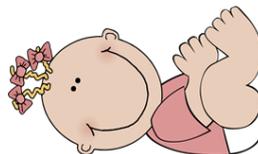
- Idrolisati parziali
- Idrolisati estensivi o spinti, ulteriormente distinti in idrolisati di caseina o di sieroproteine
- Formule costituite da aminoacidi di sintesi



Chloe, 1 mese



- Dopo avvio di pregomin AS (formula aminoacidica), Chloe inizia ad aumentare di peso, fino a 30 gr/die, non più diarrea né episodi di vomito. Aspetto ancora distrofico, ma migliorato

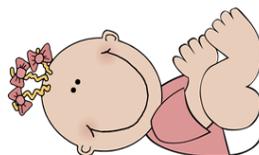


- A distanza di 12 giorni, TPO «accidentale»



Chloe, 2 mesi

- A quasi 2 mesi di vita, ricomparsa delle scariche e di vomito profuso, -150 gr in 1 giorno
- EGA equilibrato, con metaemoglobinemia nuovamente aumentata 2.5%
- 2° ricovero in TIN



- Riavvio di formula aminoacidica, miglioramento clinico immediato. Non più vomiti, ripresa del tono e del colorito.
- Peso in aumento, +90-100 gr/die

DIBATTITO

Canciani

La metaemoglobinemia non l'avevate segnalata?

Liguoro

Sì, l'avevamo segnalata, ma spesso quando vengono in pronto soccorso non a tutti viene in mente di fare l'emogas, oppure per esempio a Palmanova fanno l'emogas ma non mandano la strisciolina. Mandano l'emogas stampato in cui non compare la metaemoglobinemia, quindi se uno non ci pensa o non ce l'ha davanti non ti viene in mente.

Canciani

In ogni caso un piccolo appunto: la fibrosi cistica ti da un quadro metabolico completamente opposto: alcalosi metabolica ipocloremica.

FPIES: ENTEROCOLITE ALLERGICA DA ALIMENTI.

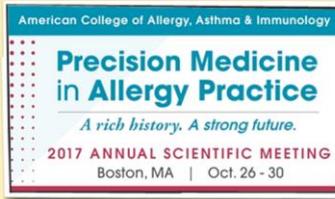
F. Saretta

U.O. Pediatria, Ospedale di Palmanova (UD)

Lavori in corso...

- TPO possibilità di reazioni severe
- necessità posizionamento AVP
- quali esami
- che terapia se reazioni
- osservazione: quanto tempo
- TPO: quantità? in quante dosi? in quanti giorni?
- quanto ripetere TPO per verificare tolleranza?
- svezzamento?





Precision medicine in allergic disease—food allergy, drug allergy, and anaphylaxis—PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology

A. Muraro¹, R. F. Lemanske Jr.², M. Castells³, M. J. Torres⁴, D. Khan⁵, H.-U. Simon⁶, C. Bindslev-Jensen⁷, W. Burks⁸, L. K. Poulsen⁹, H. A. Sampson¹⁰, M. Worm¹¹ & K. C. Nadeau^{12,13} 



Precision medicine in food allergy

*Stefania Arasi, Maurizio Mennini, Rocco Valluzzi,
Carla Riccardi, and Alessandro Fiocchi*

Come fare TPO

- ospedale, personale addestrato, anestesista disponibile
- parametri vitali pre/post TPO (ipotensione)
- posizionamento accesso venoso periferico
- emocromo base e a 4-6 h: neutrofilia >1550/mmc
- esame feci post-test (sangue, leucociti): diarrea inizia 5-10 ore, può comparire fino a 24 ore dopo

- Nowak-Węgrzyn A et al. JIACI 2017; Vol. 27(1): 1-18

Come fare TPO

- Iniziare dose molto bassa se precedenti reazioni severe, seguito da 2-3 ore di osservazione e poi dose intera per età e altre 4 ore di osservazione
- Se IgE positive modificare TPO come per AA IgE mediate mantenendo osservazione prolungata come per FPIES
 - * dosare sempre IgE prima del TPO

- Nowak-Węgrzyn A, et al. JIACI 2017; Vol. 27(1): 1-18

Trattamento se TPO positivo

- attenzione possibili reazioni severe
 - O₂, ventilazione meccanica o NiPPV, vasopressori per ipotensione, bicarbonati per acidemia, blu metilene se metaHb
 - no adrenalina → ipotensione da perdita liquidi
 - forme IgE miste???
 - infusione SF 10-20 ml/kg EV, Gluc 5% mant
- Nowak-Węgrzyn A, et al. JIACI 2017; Vol. 27(1): 1-18

Trattamento se TPO positivo

- metilprednisolone 1 mg/kg EV
 - blocco/riduzione cascata infiammatoria
- ondansetron 0.1 to 0.15 mg/kg EV
 - * *Miceli Sopo et al*: persistenza vomito 19% ondansetron vs 93% terapia (fleboclisi + metilprednisolone)
 - * allungamento QT interval (R torsade de pointes): dose max 32 mg EV; R maggiore se bradiaritmia e terapie allungamento QT
 - * (ruolo ondansetron terapia domicilio???) *Leonard et al*
- Nowak-Węgrzyn A, et al. JIACI 2017; Vol. 27(1): 1-18

Trattamento se TPO positivo

Mild	Presenting symptoms	
	Moderate	Severe
Symptoms 1-2 Episodes of emesis No lethargy	>3 Episodes of emesis and mild lethargy	>3 Episodes of emesis, with severe lethargy, hypotonia, ashen or cyanotic appearance
Management 1. Attempt oral rehydration (eg, breast-feeding or clear fluids) 2. If age 6 mo and older: consider ondansetron intramuscular, 0.15 mg/kg/dose; maximum, 16 mg/dose 3. Monitor for resolution about 4-6 h from the onset of a reaction	1. If age greater than 6 mo: administer ondansetron intramuscular 0.15 mg/kg/dose; maximum, 16 mg/dose 2. Consider placing a peripheral intravenous line for normal saline bolus 20 mL/kg, repeat as needed 3. Transfer the patient to the emergency department or intensive care unit in case of persistent or severe hypotension, shock, extreme lethargy, or respiratory distress 4. Monitor vital signs 5. Monitor for resolution at least 4-6 h from the onset of a reaction 6. Discharge home if patient is able to tolerate clear liquids	1. Place a peripheral intravenous line and administer normal saline bolus, 20 mL/kg rapidly; repeat as needed to correct hypotension 2. If age 6 mo and older: administer intravenous ondansetron, 0.15 mg/kg/dose; maximum, 16 mg/dose 3. If placement of intravenous line is delayed because of difficult access and age is 6 mo or older, administer ondansetron intramuscular, 0.15 mg/kg/dose; maximum, 16 mg/dose 4. Consider administering intravenous methylprednisolone, 1 mg/kg; maximum, 60-80 mg/dose 5. Monitor and correct acid base and electrolyte abnormalities 6. Correct methemoglobinemia, if present 7. Monitor vital signs 8. Discharge after 4-6 h from the onset of a reaction when the patient is back to baseline and is tolerating oral fluids
TABLE VII. Management of acute FPIES episode at home		
Current episode	Mild^{A,B}	Moderate-to-severe
Symptoms	1-2 Episodes of emesis No or mild lethargy	>3 Episodes of emesis and moderate-to-severe lethargy
Management	Attempt oral rehydration at home (eg, breast-feeding or clear fluids)	Call 911 or go to the emergency department
<small>A. Child with history of severe FPIES reaction: call 911 or go to the emergency department if the ingested food was definitely ingested, even in the absence of symptoms or with any symptoms regardless of severity. B. Child with no history of severe FPIES reaction.</small>		

Quando ripetere TPO?

- suggerito ripetere TPO ogni 1.5-2 anni
- dopo i 5 anni per uovo e pesce

- Lee E, Campbell D, Barnes E, Mehr S. Resolution of acute food protein-induced enterocolitis syndrome in children. *JACI Pract.* 2016;5(2):486-8

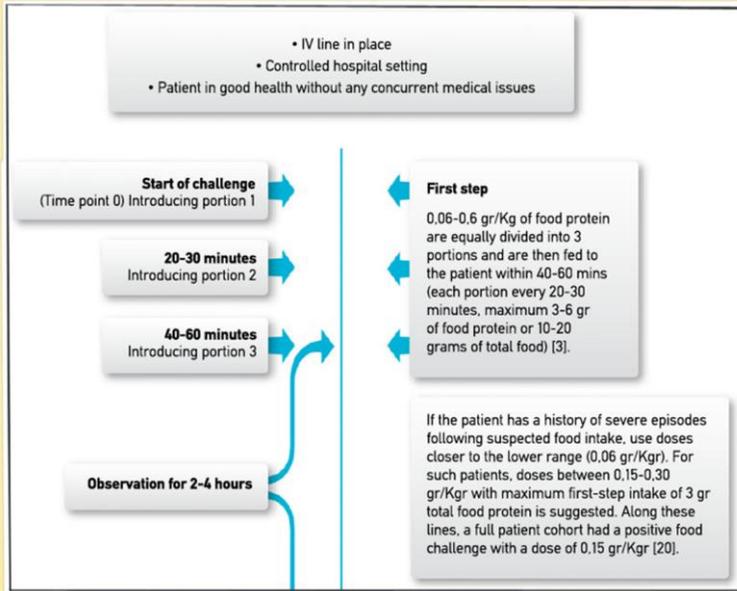
Protocollo consensus AAAAI

- 0.06 gr - 0.6 gr di proteina/kg (0.15 to 0.3 gr/kg se reazioni severe) in 3 dosi uguali in 30 minuti, senza superare dose totale dose di 3 gr di proteina o 10 gr di alimento totale (100 mL di liquido)
- osservazione per 4 - 6 ore

- *Nowak-Wegrzyn A et al.* AAAAI consensus *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:1111-26

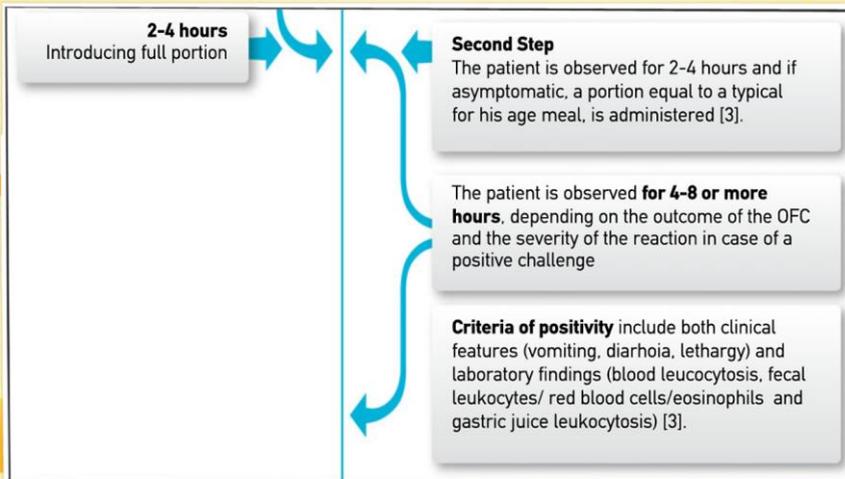
Food protein-induced enterocolitis syndrome: Pitfalls in the diagnosis

George V. Guibas^{1,2}, Sophia Tsabouri³, Michael Makris² & Kostas N. Priftis⁴



Food protein-induced enterocolitis syndrome: Pitfalls in the diagnosis

George V. Guibas^{1,2}, Sophia Tsabouri³, Michael Makris² & Kostas N. Priftis⁴



Protocolli letteratura (Italia)

- *Miceli Sopo et al*: Italia diversi protocolli (Clin Exp Allergy. 2012;42:1257-65)
- 1) 0.4 g/kg di proteina divisi in 3 dosi uguali in 3 ore; se non reazioni, pasto intero, osservazione 2 ore
- 2) 50% di una serving size per età, 2 ore osservazione; se non reazioni offerta seconda serving size intera, seguita da 4 ore osservazione
- 3) prima dose 25% di una serving size, 4 ore osservazione; 50%, 4 ore osservazione; se non reazioni, il giorno seguente offerto un pasto intero seguito da 4 ore osservazione

Protocolli letteratura (Spagna)

- *Infante S et al*. TPO 2 gg non consecutivi; giorno 1 singola dose (<50% serving size per età); se tollerata e asintomatico per 48 ore, giorno 2 offerta intera serving size; osservazione post-TPO 4 ore (Allergy. 2018; 73: 728-732)
- *Vazquez-Ortiz et al*: 0.3 gr of protein/kg, con 3 gr come dose massima, divisa in 3 dosi uguali ad intervalli di 90 minuti; LV offerte 7 dosi consecutive a intervalli di 90 minuti (JACI Pract. 2017;5(2):512-5)
- *Vila Sexto L et al*: no AVP, dose intera per età, divisa in 5 dosi ogni 20 minuti, osservazione 4 ore. JIACI 2018; 28: 13-23

Oral food challenge with a mixture of 'at risk' foods in children with FPIES

Pediatric Allergy and Immunology 27 (2016) 871–884

- quantità calcolata bilanciando le dosi suggerite dalla letteratura (0.06–0.6 g/kg) con un volume finale idoneo per essere mangiato da un bambino in singola dose, con osservazione di di 4 ore
- mezzo cucchiaino di lenticchie (circa 1 g di proteina)
- mezzo cucchiaino di fagioli (circa 1 g di proteina)
- mezzo cucchiaino di piselli (circa 1 g di proteina)
- un cucchiaino di soia (circa 2 g di proteine)
- due cucchiaini di frumento (circa 1 g di protein)
- tre cucchiaini di riso (circa 1 g di proteina)
- 15 g di carne di pollo (circa 3.5 g di protein)
- alimenti cotti al vapore e ridotti a purea



IL CASO DI AMANDA.

A. Martelli

UOC Pediatria. Ospedale G. Salvini. ASST Rhodense

Caso clinico

Amanda giunge alla nostra osservazione all'età 2 anni e 3 mesi perché ha presentato, nel corso di una festa di compleanno, una reazione immediata (mentre mangiava il biscotto) di angioedema labiale, prurito orale e successivo vomito ripetuto con dolori addominali dopo aver assunto una piccola parte di biscotto "fatto in casa" che conteneva frutta secca. Una mamma che li aveva preparati dice di aver usato un preparato liofilizzato in busta ma non sa precisare i tipi di frutta secca presenti nel preparato commerciale. Il biscotto conteneva anche latte e uovo, abitualmente tollerati dalla piccola.

Anamnesi

- Familiare: madre con asma bronchiale in polisensibilizzata
- Fisiologica: nata a termine da parto eutocico. PN 3220 g. Allattata al seno per 5 mesi poi misto per altri 3 mesi.
- Al 5° mese regolare svezzamento
- All'8° mese comparsa di dermatite atopica lieve (SCORAD < 25) trattata con idratanti e steroidi topici su unica area cutanea resistente
- Introduzione prima dell'anno di latte vaccino e uovo

Quale frutta secca ha assunto fino ad ora?

- Ha sicuramente tollerato le arachidi e i pinoli presenti nel pesto che la bambina assume, da poco più di 3 mesi, con discreta frequenza come condimento della pasta.
- La madre, su specifica nostra domanda, non è in grado di dire se sono presenti anche gli anacardi nel pesto che abitualmente acquista (ma verificherà).

Chiedete sempre nello specifico

- Ha assunto la mandorla? (confetti, latte di mandorla ecc)
- Ha assunto la nocciola? (gelato, biscotti, Nutella ecc.)
- Ha assunto la noce? (sugo di noci ecc.)
- Ha assunto pistacchio? (gelato al pistacchio ecc.)

Ha presentato anafilassi?

J ALLERGY CLIN IMMUNOL
VOLUME 117, NUMBER 2

Sampson et al 393

TABLE I. Clinical criteria for diagnosing anaphylaxis

Anaphylaxis is highly likely when any one of the following 3 criteria are fulfilled:

1. Acute onset of an illness (minutes to several hours) with involvement of the skin, mucosal tissue, or both (eg, generalized hives, pruritus or flushing, swollen lips-tongue-uvula)

AND AT LEAST ONE OF THE FOLLOWING

- a. Respiratory compromise (eg, dyspnea, wheeze-bronchospasm, stridor, reduced PEF, hypoxemia)
 - b. Reduced BP or associated symptoms of end-organ dysfunction (eg, hypotonia [collapse], syncope, incontinence)
2. Two or more of the following that occur rapidly after exposure to a *likely allergen for that patient* (minutes to several hours):

- a. Involvement of the skin-mucosal tissue (eg, generalized hives, itch-flush, swollen lips-tongue-uvula)
- b. Respiratory compromise (eg, dyspnea, wheeze-bronchospasm, stridor, reduced PEF, hypoxemia)
- c. Reduced BP or associated symptoms (eg, hypotonia [collapse], syncope, incontinence)
- d. Persistent gastrointestinal symptoms (eg, crampy abdominal pain, vomiting)

3. Reduced BP after exposure to *known allergen for that patient* (minutes to several hours):

- a. Infants and children: low systolic BP (age specific) or greater than 30% decrease in systolic BP*
- b. Adults: systolic BP of less than 90 mm Hg or greater than 30% decrease from that person's baseline

PEF, Peak expiratory flow; *BP*, blood pressure.

*Low systolic blood pressure for children is defined as less than 70 mm Hg from 1 month to 1 year, less than (70 mm Hg + [2 × age]) from 1 to 10 years, and less than 90 mm Hg from 11 to 17 years.

Non dimentichiamoci mai di considerare anche l'ipotesi della non reazione allergica ma in questo caso non sembra percorribile questa ipotesi.

Prevalenza delle principali allergie alimentari "self reported"

	Aus	Bel	Dk	Fld	Ger	Gre	It	Pol	Slo	CH
Tutte le allergie *	1,7	4,9	2,5	11,7	3	4,8	3,9	8,3	4,6	3,1
Grano °	28,6	9,3	4,5	12,5	19	0	15,2	6,8	23,3	13
Frutta °	50	23,3	22,7	35,4	66,7	14,6	27,3	26,1	27,9	26,1
Legumi °	7,1	11,6	9,1	7,3	4,8	8,3	0	1,1	14	8,7
Vegetali °	28,6	7	27,3	24	14,3	8,3	9,1	8	4,7	13
Frutta secca °	7,1	9,3	13,6	13,5	19	2,1	9,1	6,8	9,3	13

* = percentuali di risposte positive alla domanda generica sulla presenza di allergie nel proprio bambino; ° = percentuale di risposte positive per lo specifico alimento tra coloro che avevano risposto positivamente alla domanda sulla presenza di allergie nel proprio bambino; Aus = Austria; Bel = Belgio; DK = Danimarca; Fld = Finlandia; Ger = Germania; Gre = Grecia; It = Italia; Pol = Polonia; Slo = Slovenia; CH = Svizzera

Steinke M, et al; REDALL study consortium. Perceived food allergy in children in 10 European nations. A randomised telephone survey. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;143:290-5.



Prevalenza nell'isola di Wight

- 1,2% sensibilizzati (1218 bambini di 4 anni)
- 0,2% reazione allergica

Tariq SM et al. Cohort study of peanut and tree nut sensitisation by age of 4 years. *BMJ* 1996;313:514-7.

Devo eseguire esami? **No**

- Dovrò escludere tutti i tipi di frutta secca, ad eccezione del pinolo che tollera, perché non so quale tipo di frutta secca è stato coinvolto nella reazione. L'esclusione rigorosa dipende dal fatto che si è verificata solo una reazione di angioedema ma la quantità assunta di allergene può essere stimata come minima e non posso sapere se l'esposizione ad una quantità maggiore dello stesso ignoto allergene potrebbe provocare un'anafilassi.

Devo eseguire esami? **Sì** E' la soluzione più corretta

- Riesco ad individuare a quale tipo/i di frutta secca è sensibilizzata e posso orientare la prosecuzione dei miei accertamenti diagnostici in maniera mirata.
- Anche nel caso di reazione IgE mediata subito dopo assunzione di unico tipo di frutta secca nota. In questo caso di certezza si elimina quel tipo di frutta secca ma bisogna valutare se esiste reattività anche per altri tipi di frutta secca (accertamenti inutili se si decide di escluderle tutti i tipi di frutta secca)
- I genitori vengono alla nostra osservazione per avere una risposta precisa ai loro dubbi non per tornare a casa con i dubbi di prima.

Frutta secca e cross reattività

Food allergen	Potential clinical cross-reactivity
Peanut	Legumes (soy, lentils, chickpeas) High rate of cross-sensitization, but clinical cross-reactivity uncommon (5%) Multiple legume allergy may be associated with sensitization to lentil and chickpea
	Tree nuts Approximately one-third of patients with peanut allergy report clinical reactivity to tree nuts (not evaluated by DBPCFC) Significant cross-reactivity between peanut and certain tree nut epitopes (almond, walnut, pecan, hazelnut, Brazil nut)
	Seeds Co-sensitization is common, but clinical cross-reactivity unknown
Tree nuts	Other tree nuts Clinical reactivity to multiple tree nuts reported in up to one-third of patients (37%)
	Seeds Co-sensitization is common, but clinical cross-reactivity unknown
Walnut	Peanut (see above) Pecan – clinical cross-reactivity
Cashew	Coconut – homologous but clinical cross-reactivity rare Pistachio – clinical cross-reactivity

Lomas JM et al. Managing nut-induced anaphylaxis: challenges and solutions. *J Asthma Allergy*. 2015;8:115-123.

Quali chiedo, fra questi esami?

- Prick tradizionali con preparati commerciali per frutta secca
- Prick by prick con frutta secca
- Ricerca delle IgE sieriche specifiche per frutta secca
- Esami di allergologia molecolare

SPT del commercio

testati 9 estratti



Risultati variabili



Diversa concentrazione e contenuto di allergeni



20% di falsi negativi



Akkerdaas JH et al. How accurate and safe is the diagnosis of hazelnut allergy by means of commercial skin prick test reagents? *Int Arch Allergy Immunol* 2003;132:132-40.

La variabilità dei prick

- Le concentrazioni proteiche variavano da 0.2-14 mg/ml (fino a 70 volte tanto).
- Con immunoblotting, il Cor a 1 era presente in tutti gli estratti ma le concentrazioni differivano fino a 50 volte tanto
- Cor a 8 (lipid transfer protein), non era identificabile con l'immunoblotting in 3 preparati e, negli altri che lo contenevano, poteva variare di un fattore 100.
- Simili osservazioni anche per gli altri allergeni.



Akkerdaas JH et al. How accurate and safe is the diagnosis of hazelnut allergy by means of commercial skin prick test reagents? *Int Arch Allergy Immunol* 2003;132:132-40.

Prick by prick e anafilassi

- Per gli estratti commerciali, gli infiltrati con diametri medi fino a 15 mm non presentano rischio di reazione sistemica.
- I pbp sono meno estesamente studiati
- I dati del CICBAA1 sono stati ottenuti da 1.138 pz con allergia alimentare di tutte le età.
- Pbp per alimenti 34.905.
- I diametri sono stati registrati.
- I rischi di reazione sistemica = 0.008 %.
- Mai reazioni severe. Solo anti-istaminici e steroidi.
- Gli Autori raccomandano precauzioni per asma persistente moderato e severo, pbp frutta secca

Codreanu F et al. The risk of systemic reactions to skin prick-tests using food allergens: CICBAA data and literature review. *Allerg Immunol (Paris)* 2006;38:52-4.

Prick e reazione generalizzata sotto i 6 mesi

- Studiate le reazioni generalizzate per identificare i fattori di rischio
- Valutazione retrospettiva di 6 casi con reazione allergica generalizzata
- I casi erano lattanti con < 6 mesi con pbp
- Altri fattori associati erano DA in fase attiva e familiarità atopica.
- Tutti furono ricoverati

Devenney I, et al. Skin prick tests may give generalized allergic reactions in infants. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:457-60.

E' corretto iniziare con prick by prick

Eseguo i prick by prick con frutta secca

Frutta secca	Infiltrato
Anacardio	Neg
Mandorla	Neg
Nocciola	7 x 7 mm
Noce	3 x 3 mm
Pistacchio	Neg
Noce Macadamia	Neg
Noce del Brasile	Neg

If Allergic to:	Risk of Reaction to at Least One:	Risk:
A legume* peanut	Other legumes peas lentils beans	5%
A tree nut walnut	Other tree nuts brazil cashew hazelnut	37%
A fish* salmon	Other fish swordfish sole	50%
A shellfish shrimp	Other shellfish crab lobster	75%
A grain* wheat	Other grains barley rye	20%
Cow's milk* 	Beef hamburger	10%
Cow's milk* 	Goat's milk goat	92%
Cow's milk* 	Mare's milk horse	4%
Pollen birch ragweed	Fruits/vegetables apple peach honeydew	55%
Peach* 	Other Rosaceae plum pear apple cherry	55%
Melon* cantaloupe	Other fruits avocado watermelon banana	92%
Latex* latex glove	Fruits avocado kiwi banana	35%
Fruits kiwi avocado banana	Latex latex glove	11%

Sicherer SH. J Allergy Clin Immunol 2001;108:881-90

Il 46% dei bambini allergici ad un tipo di noce può sensibilizzarsi ad un altro tipo di frutta secca ma può tollerarla

Clark AT, Ewan P.W.

Clin Exp Allergy 2003;33:1041-1045



Sarà stata la noce o la nocciola o tutte e 2?

I prick by prick

- Se prick by prick è negativo l'alimento può essere, nella maggior parte dei casi, introdotto a domicilio (eccezione delle oleosine).
- Se il prick by prick è positivo ma l'alimento è già stato introdotto in precedenza senza reazione può continuare ad assumerlo (non doveva farlo)
- Se il prick by prick è positivo e l'alimento non è mai stato assunto prima d'ora abbiamo 3 possibilità:
 - Eseguire un Tpo comunque
 - Non eseguire il Tpo ed escludere subito l'alimento
 - Eseguire dosaggio delle proteine allergeniche con tecnica di biologia molecolare

Posso fermarmi ora nella diagnosi?

- Approccio meno invasivo per il bambino
- Devo eliminare dalla dieta noce e nocciola
- Non so se dare adrenalina

Quali domande mi devo porre per poter proseguire?

1. Chiedere l'ausilio dell'allergologia molecolare per le proteine della noce e della nocciola può predirmi la positività o severità della reazione al Tpo?
2. Devo fare challenge per sapere se occorre adrenalina?
3. Posso consentire l'ingestione di frutta secca cutinegativa mai assunta prima?

Quali domande mi devo porre?

- Chiedere l'ausilio dell'allergologia molecolare per le proteine della noce e della nocciola può predirmi la positività o severità della reazione al Tpo? **Sì**
- Devo fare challenge per sapere se occorre adrenalina? **NO**
- Posso consentire l'ingestione di frutta secca cutinegativa mai assunta prima? **Sì**

Frutta secca: cosa poter cercare

Source	Storage proteins			Pathogenesis-related proteins				
	11S globulin	7S globulin	2S albumin	PR-10	PR-14	Oleosin	Profilin	??
Hazelnut <i>Corylus avellana</i>	Cor a 9	Cor a 11	Cor a 14	Bet v 1-like Cor a 1	nsLTP Cor a 8	Cor a 12 Cor a 13	Cor a 2	
Almond <i>Prunus dulcis</i>	Pru du 6				Pru du 3		Pru du 4	
Cashew <i>Anacardium occidentale</i>	Ana o 2	Ana o 1	Ana o 3					
Pistachio <i>Pistacia vera</i>	Pis v 2 Pis v 5??	Pis v 3	Pis v 1					
Walnut <i>Juglans regia</i>	Jug r 4	Jug r 2	Jug r 1		Jug r 3		Jug r 5?	
Pecan <i>Carya illinoensis</i>	Car i 2		Car i 1					
Brazil nut <i>Bertholletia excelsa</i>	Ber e 2		Ber e 1					
Pine nut <i>Pinus pinea</i>		Pin pi 1	Pin pi 6 kD?					Pin pi 17 kD
Coconut <i>Cocos nucifera</i>	Coc n 4	Coc n 2					Coc n 5	

Matricardi PM et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016 ;27 Suppl 23:1-250.

I risultati

1. Positività per Cor a 1 (SOA) e Cor a 14 (reazione severa) e Neg per Jug r 1-2-3
2. I valori di IgE per Cor a 1 = 12 kU/l
3. I valori di IgE per Cor a 14 = 53 kU/l

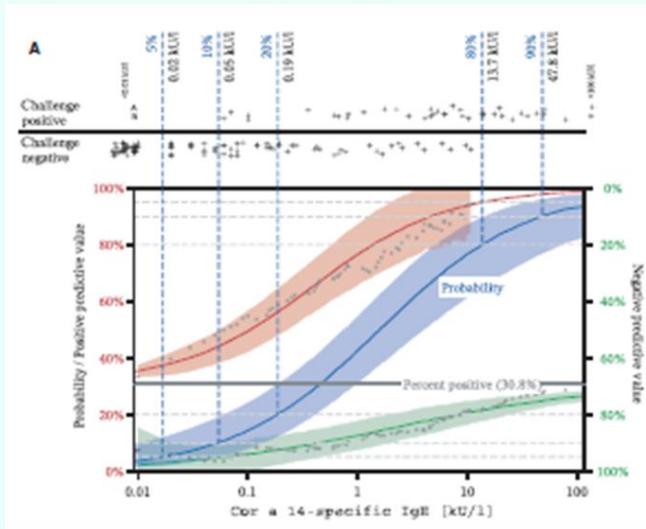
 Allergene	Proteina	Proprietà
Cor a 1	PR10	Termolabile, distrutta dalla pepsina: SOA
Cor a 2	Profilina	Termolabile, distrutta dalla pepsina: SOA
Cor a 8	LTP	Termostabile, resistente alla digestione. Reazioni gravi
Cor a 9 (Crocia con Jug r 4)	11S globulina	Proteine di deposito, termostabile Reazioni gravi Cross con arachide e noce
Cor a 11	Vicilina	Crocia con Ara h 1
Cor a 12	Oleosina	non sono idrosolubili e quindi non sono presenti negli estratti usati per SPT
Cor a 13	Oleosina	idem
Cor a 14	2 s albumina	Proteina di deposito, termostabile possibili reazioni gravi



Gli allergeni della noce

Allergene	Proteina	Proprietà
Jug r 1	2S Albumine	Sintomi sistemici anche gravi, sia con cibi crudi che cotti.
Jug r 2	Vicilin-like proteins	Sintomi sistemici anche gravi, sia con cibi crudi che cotti.
Jug r 3	Lipid Transfer Proteins (LTP)	Sintomi sistemici anche gravi, sia con cibi crudi che cotti
Jug r 4	Legumin-like proteins	Sintomi sistemici anche gravi, sia con cibi crudi che cotti.
Jug r 5	Profilina	Termolabile, distrutta dalla pepsina: SOA

Valore predittivo per IgE anti Cor a 14



Beyer K et al. Predictive values of component-specific IgE for the outcome of peanut and hazelnut food challenges in children. *Allergy*. 2015;70:90-8.

Come mi comporto?

- Decido di eseguire Tpo (negativo) per la noce perché non ho il dato di Jug r 4.
- Se avessi avuto la possibilità di avere le IgE anti Jug r 4 avrei potuto evitare anche il Tpo per la noce
- Non eseguo Tpo per nocciola, in accordo con i genitori, perché l'allergologia molecolare mi ha guidato in questa diagnosi e mi ha consentito di fare a meno del Tpo.

Ma devo dare adrenalina?

Indicazioni assolute/relative per l'adrenalina

Absolute indications:

- Previous cardiovascular or respiratory reaction to a food, insect sting or latex.
- Exercise induced anaphylaxis.
- Idiopathic anaphylaxis.
- Child with food allergy and co-existent persistent asthma*.

Relative indications:

- Any reaction to small amounts of a food (e.g. airborne food allergen or contact only via skin). ←
- History of only a previous mild reaction to peanut or a tree nut. ←
- Remoteness of home from medical facilities.
- Food allergic reaction in a teenager.



Simons FER et al. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2011;127:593.e1- e22

In conclusione quali vantaggi nell'impiego delle IgE molecolari?

- Referto “più specialistico” con identificazione della proteina responsabile della reazione allergica
- Un supporto nella scelta delle indicazioni dietetiche e comportamentali
- Un elemento per gestire l'ansia del paziente e della famiglia
- Un elemento di sicurezza
- Un aiuto nella valutazione del rischio evolutivo
- Un aiuto nella gestione dei challenge
- La possibilità di sapere in anticipo le cross sensibilizzazioni
- La possibilità di progredire nella ricerca al servizio del bambino

SEI CASI CLINICI SIGNIFICATIVI.

D. Visentini

SOS di immunopatologia e Allergologia diagnostica di Laboratorio, DPT di Medicina di Laboratorio, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

1 Caso clinico : step 1 step 2 2013-2015

- Bambino 4 anni
- Sospetto allergia sistemica frutta secca: noce?

2013

Allergeni estrattivi IgE positivi:

- f13 Arachide
- f17 Nocciola
- f256 Noce

Polisensibilizzazione IgE

 **molecolari**

Allergeni molecolari IgE positivi:

- Arachide: Ara h 9 LTP (Storage protein negative)
- Nocciola: Cor a 8 LTP
(Nocciola: storage protein NON DISPONIBILI)
- Noce ? : R non disponibili

Interpretazione: sensibilizzazione verso LTP arachide e nocciola

1° Caso clinico : step 1 → step 2 2013-2015

- Stesso bambino ripete gli esami all'età di 6 anni
- Sospetto allergia sistemica frutta secca: noce?

2015

Allergeni estrattivi IgE positivi:

- f13 Arachide
- f17 Nocciola
- f256 Noce

Polisensibilizzazione IgE

molecolari →

Allergeni molecolari IgE positivi:

- Arachide: LTP pos (Storage protein disponibili negative)

- Nocciola: LTP pos

Nocciola: Storage protein DISPONIBILI, negativi

- Noce : Storage protein e LTP DISPONIBILI, LTP neg, Jug r 1,

Interpretazione: sensibilizzazione primaria verso NOCE con specificità IgE per all. Jug r 1 2S

2° Caso clinico : step 1 → step 2 → step 3 2015-2016

- Ragazzo 15 anni
- Agosto 2015; anafilassi: prurito e edema lingua e labbra , disfonia, difficoltà respiratoria e orticaria dopo torta con noci

Sett
2015

Allergeni estrattivi IgE positivi:

- f1 Albume f75 Tuorlo
- f13 Arachide
- f45 Lievito
- f256 Noce

molecolari →

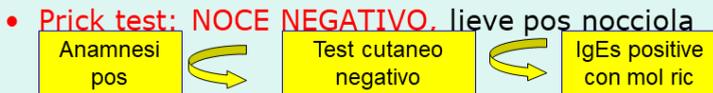
Allergeni molecolari IgE positivi:

- Noce: Storage protein e LTP DISPONIBILI, LTP neg; Jug r 1, 2S allerg

Sensibilizzazione primaria verso NOCE con specificità IgE per all. Jug r 1, 2S albumina. Si consiglia di eseguire una visita allergologica e nel frattempo di non mangiare noce controllando anche cibi pronti come gelati, prodotti di panetteria e pasticceria.

2° Caso clinico : step 1 → step 2 → step 3 2015-2016

- Ragazzo 15 anni
- Agosto 2015; anafilassi moderata: prurito e edema lingua e labbra , disfonia, difficoltà respiratoria e orticaria dopo torta con **noci**
- **Genn 2016** **Visita** : non aveva mangiato prima noci, mangia tranquillamente arachide e nocciola. "L'anamnesi e il dosaggio IgE spec anche con molecolare pongono **diagnosi di allergia alimentare a proteina della noce.**"



Allergeni estrattivi positivi:

- f17 nocciola
- f84 kiwi

molecolari →

All mol. singoli e Microarray:

- Nocciola: solo PR10
- Kiwi: Act d 1 all maggiore

Revisione del Decreto del Ministero dicembre 2015 "erogabilità e appropriatezza"

Ministero della Salute
DIREZIONE GENERALE DELLA PROGRAMMAZIONE SANITARIA

IgE specifiche richiedibili solo da specialisti

Ministero della Salute
GAB
0003012-25/03/2016
1.4 c. d. 27/2011

17785/025

Agli Assessorati alla sanità delle Regioni e Province autonome
Loro sedi

OGGETTO: Prime indicazioni attualmente necessarie all'applicazione del decreto ministeriale 9 dicembre 2015, recante "Condizioni di erogabilità e indicazioni di appropriatezza prescrittiva delle prestazioni di assistenza ambulatoriale erogabili nell'ambito del Servizio sanitario nazionale".

2.3. Altri chiarimenti

Con riferimento a specifiche prestazioni, si forniscono di seguito alcuni chiarimenti:

- a) alla prestazione "90.14.1 Colesterolo HDL" (nota 55) con l'espressione "in assenza di valori elevati", si intende "in assenza di valori al di sotto della norma";
- b) la condizione di erogabilità per l'esecuzione della prestazione "90.43.5 Urato" (nota 76, lett. b) "Monitoraggio delle terapie citotossiche nella patologia gottosa" deve essere suddivisa in due distinte condizioni: "B) Monitoraggio delle terapie citotossiche" e "C) Patologia gottosa";
- c) la condizione di erogabilità della risonanza magnetica del rachide (nota 37) si intende estesa ai casi in cui, anche senza dolore, sia presente una sintomatologia neurologica da compressione radicolare;
- d) nella radiologia diagnostica (note 31, 33, 35, 39), per "patologia traumatica acuta" si intende "patologia traumatica", tenuto conto che la valutazione viene spesso rilevata a distanza dall'evento;
- e) per la risonanza muscolo scheletrica (nota 39) senza mezzo di contrasto, la decisione di procedere all'indagine ecografica preliminare va ricondotta alla valutazione clinica del medico;
- f) per quanto concerne le indagini allergologiche, nella attuale fase sperimentale, indagini di base, costituite da non più di 12 IgE specifiche per allergeni, possono essere prescritte direttamente dal Medico di medicina generale o dal Pediatra di libera scelta, ferma restando la possibilità per i medesimi professionisti di eseguire direttamente tali indagini cutanee.

Roma, 25 marzo 2016

Il Direttore generale

3° Caso clinico: step1 → step 2

- Bambino 12 anni
- Rinocongiuntivite, asma, dermatite

Allergeni estrattivi positivi:

- t3 Betulla
- f17 Nocciola
- f13 Arachide
- f4 Grano

Polisensibilizzazione IgE

Allergeni molecolari positivi:

- PR10 (Bet v 1, Ara h 8, Cor a 1)
- f79 glutine (f98 gliadina neg)
- Tri a 14 LTP di grano

molecolari

Interpretazione: sensibilizzazione primaria verso GRANO con specificità IgE per glutine e Tri a 14 LTP

APPROPRIATEZZA DELLA RICHIESTA

Mesi 8

IgE specifiche per:

- frumento
- avena
- soia
- orzo

DOSAGGIO DE SPECIFICHE AUMENTI:

- FRUMENTO
- Avena
- SOIA
- ORZO

Reazioni allergia
Pr: Farina semolino
14.06.18

Quesito diagnostico:
reazione allergica a farina di semolino

4° Caso Clinico Sospetta allergia a farine (semolino) Questionario al momento del prelievo

Nome e cognome del Paziente **Mesi 8**

Indicare se sono presenti in maniera persistente (per giorni e più di un'ora al giorno) uno o più dei sintomi sotto indicati:

- naso chiuso
- secrezione nasale di tipo acquoso
- starnuti
- prurito al naso
- tosse secca
- asma
- lacrimazione e arrossamento congiuntivale
- dermatite (con prurito)
- orticaria
- prurito in gola/mucose orali
- vomito non spiegabile da altre cause
- diarrea e/o coliche intestinali non spiegate

In caso di riscontro positivo indicare se i sintomi
alcuni mesi o stagionali:

- tutto l'anno
- stagionale

Diagnostica Allergologica		
IgE 14 Grano (frumento)		2.99 KU/L
IgE 15 Segale (farina)	+ segale	1.38 KU/L
IgE 16 Orzo		3.07 KU/L
IgE 17 Avena		0.03 KU/L
IgE 114 Semi di soia		0.00 KU/L
IgE 179 Glutine		1.00 KU/L
IgE 198 Gliadina		0.06 KU/L

Indicare se la comparsa di uno o più sintomi sono collegati all'assunzione (15-30 minuti dopo) di un alimento in particolare:

- sì: indicare l'alimento: **SEMOLINO, FARINA e CEREA**
- no

Molecolari frumento

4° Caso Clinico

Sospetta allergia a farine (semolino)

		Data Nascita: 29/10/2017 Sesso M	
		Richiesta: 56783701 del: 20/06/2018 Ore: 10:50 Routine	
Referto completo		(UD)-Spedizione referto domicilio	
Esame	Esito	U.M.	Intervallo di riferimento
Diagnostica Allergologica			
Allergeni estrattivi IgE positivi:			
IgE f4 Grano (frumento)	•Grano	2.99	KUUL
IgE f5 Segale (farina)	•Segale	1.38	KUUL
IgE f6 Orzo	•Orzo	3.07	KUUL
IgE f7 Avena	•Glutine	0.03	KUUL
IgE f14 Semi di soia		0.00	KUUL
IgE f79 Glutine		1.00	KUUL
IgE f98 Gliadina		0.06	KUUL
Allergeni molecolari positivi:		Concentrazioni di IgE allergene - specifiche superiori a 0.15 indicano	

- Sensibilizzazione primaria verso frumento con specificità IgE per glutine (glutenine) e per all. maggiore Tri a 14 LTP,
- proteine resistenti al calore e agli enzimi digestivi.
- Tali positività correlano con allergia alimentare e LTP anche con asma a contatto con farina.
- E' possibile che le IgE per allergeni di frumento presentino cross-reattività con proteine omologhe di segale e orzo

5° Caso clinico

- Bambino di 8 anni
- Richiesta del Pediatra: IgE specifiche alimenti

Breve anamnesi prima del prelievo

- Dopo aver mangiato un pezzo di torrone:
- angioedema al volto, difficoltà a deglutire
- Eseguo IgE specifiche per:

- | | |
|-------|-------|
| • IgE | • IgE |

6 Caso clinico : anafilassi dopo aver ingerito un pezzo di torrone

Allergeni estrattivi IgE positivi:

- Arachide (IgE molto elevate >100 kU/l)
- Pistacchio (IgE basse prob cross-reattive)

Step 2



Allergeni **molecolari positivi**: proteine di deposito

- Ara h 1, 7S globulina
- Ara h 2, 2S albumina, allergene maggiore, più frequentemente positivo in presenza di allergia sistemica
- Ara h 3, 11S globulina

Come si presentano i test IgE nel nuovo Tariffario Regionale 2017-2018

COGNOME: _____
NOME: II M 22 mesi : esami precedenti a 12 mesi

INDIRIZZO: _____ CAP: 33037 COMUNE: _____ PROV: UD
ESENZIONE: NON ESENTE SIGLA PROVINCIA: _____ CODICE ASL: 00204 DISPOSIZIONI REGIONALI:
TIPOLOGIA PRESCRIZIONE (S.M): _____ ALTRO: _____ PRIORITA' PRESCRIZIONE (L.R.D.P.): Programmabile

PRESCRIZIONE	QTA	NOTA
90.68.1 Immunoglobuline IgE specifiche allergologiche quantitate Pannello fino a 12 allergeni sangue	1	91
91.49.2 Prelievo sangue venoso	1	-

Selezione Test da Tariffario Regionale:

- 90.68.1 IgE specifiche allergologiche fino a 12 allergeni: pannello alimenti principali pediatrico
- 90.68.1 IgE specifiche allergologiche fino a 12 allergeni: pannello alimenti secondari pediatrico (o approfondito)

QUESITO DIAGNOSTICO: IgE specifiche per uovo e frutta secca con allergeni molecolari (controllo in progressa reazione allergia a uovo e frutta secca).

N.PRESTAZIONI: 2 TIPO RICETTA: Assist. SSN DATA: 21/08/2018 CODICE FISCALE MEDICO: _____
Codice autenticazione: 210620181217491140002098651028 COGNOME E NOME DEL MEDICO: _____
Rilasciato ai sensi dell'art. 11, comma 16 del DL 31 mag 2010, n78 e dell'art. 1, comma 4 del DM 2 nov 2011

Proposta TS Burlo di pannelli alimenti
pediatrici collegabili al tariffario 2017 per
FVG: omologare i test di screening

90.68.1 Pannello alimenti principale pediatrico

- 1) Latte
- 2) Albume
- 3) Pesce (merluzzo)
- 4) Frumento
- 5) Semi di soia
- 6) Arachide
- 7) Carne di bue
- 8) Banana
- 9) Gambero
- 10) Noce
- 11) Pesca
- 12) nocciola

Proposta TS Burlo di pannelli alimenti
pediatrici collegabili al tariffario 2017 per
FVG: omologare i test di screening

90.68.1 Pannello alimenti secondario pediatrico

- 1) Arancia
- 2) Carne di maiale
- 3) Carne di pollo
- 4) Carota
- 5) Granoturco
- 6) Lievito
- 7) kiwi
- 8) Piselli
- 9) Pomodoro
- 10) Riso
- 11) Sedano
- 12) Tonno

**Pannelli non ancora eseguibili presso il Laboratorio di
Udine: in fase di implementazione a breve**

IL TEST DI PROVOCAZIONE ORALE.

E. Valentini, F. Saretta, L. Fasoli
U.O. Pediatria, Ospedale di Palmanova (UD)

Il test di provocazione orale (TPO) serve a valutare la presenza di una allergia IgE mediata.

Consiste nella somministrazione orale di un alimento, sotto controllo medico in modo

standardizzato ed in ambiente controllato. Viene utilizzato per 4 scopi principali:

1. Per la diagnosi o l'esclusione di una allergia alimentare;
2. Per la determinazione di un valore soglia di tollerabilità e per la dose di partenza per la desensibilizzazione;
3. Per dimostrare la raggiunta tolleranza ad un alimento.
4. Per scopi di ricerca

Presenta delle controindicazioni, i bambini che prestano le seguenti caratteristiche non lo possono eseguire: anafilassi recente (<12 mesi) in presenza di IgE specifiche per l'alimento sospettato, bambini con asma severo, dermatite atopica grave (SCORAD >50), malattie croniche o acute in fase attiva. Non può essere sottoposto a tale accertamento anche chi assume antistaminici (vanno sospesi 7 gg prima), steroidi sistemici (vanno sospesi 4 settimane prima), beta-2 agonisti (sospeso da 12 ore). Infine, non può farlo il bambino i cui genitori non danno il consenso.

In sintesi, semplificando, come si vede nella tabella **della slide n°3** nel sospetto di sintomi legati all'assunzione di un determinato alimento è raccomandato eseguire le IgE specifiche o i prick test (SPT). In caso di esito positivo delle IgE specifiche o degli SPT con un valore superiore a quello soglia definito in letteratura già sufficiente per porre la diagnosi di allergia all'alimento IgE mediata ed è necessario consigliare una dieta di esclusione. In caso di negatività di tali accertamenti o di valori inferiori ai cut off definiti in letteratura è indicato eseguire il TPO. In caso di negatività secondo i criteri che vedremo dopo, non sarà necessario escludere l'alimento dalla dieta, in caso contrario sarà necessario.

Da un punto di vista pratico: L'alimento va scelto in base alla storia e in base al risultato dei test allergologici, successivamente sarà necessario far firmare un consenso informato ai genitori. Successivamente si deve

decidere quale tipologia di test effettuare. Esistono due modalità per eseguire il TPO: in aperto o in cieco o doppio cieco.

Generalmente il TPO in aperto è raccomandato nei casi di reazione allergica immediata, il bambino, i genitori e medici sono a conoscenza dell'alimento somministrato e in genere viene assunto al naturale. E' necessario eseguire il test al mattino a digiuno, l'alimento viene somministrato a dosi crescenti.

Il TPO in cieco o in doppio cieco è consigliato nei casi in cui la reazione allergica non sia immediata (dermatite atopica, sintomi gastrointestinali) o se vi è il sospetto di una componente psicogena. Il gold standard sarebbe in doppio cieco placebo controllato, ovvero né il medico né il paziente sanno se viene somministrato l'alimento o il placebo, si esegue generalmente a ricovero e dura due giorni. Il TPO in cieco senza placebo è il più frequentemente eseguito e presuppone che solo il paziente non sappia se sta assumendo l'alimento o un placebo. In caso di positività al TPO in cieco si deve prescrivere una dieta di eliminazione, in caso di negatività è necessario eseguire un TPO in aperto per avere la conferma. Il TPO viene eseguito in pronto soccorso pediatrico o a ricovero, prima dell'avvio del test è necessario eseguire un accurato esame obiettivo per escludere la presenza di infezioni concomitanti. Prima di avviare il test è necessario preparare tutti i presidi per gestire l'eventuale emergenza (es shock anafilattico), in generale vengono preparati i farmaci per l'urgenza (antistaminico, cortisone, adrenalina) e i presidi medici (pulsossimetro, sfigmomanometro, monitor, defibrillatore e kit per intubazione).

Per quanto riguarda la somministrazione degli alimenti non esistono dei protocolli universalmente accettati. L'unico dato certo in letteratura riguarda la necessità di partire con dosi molto piccole e aumentare gradualmente la quantità fino a raggiungere la dose che abitualmente un bambino dovrebbe assumere di quell'alimento. Nella tabella rappresentata **nelle slide** (di Binddslev Jensen 2004) tratta da un documento redatto dalla SIAIP nel 2009 sono indicate le dosi di partenza degli alimenti più comunemente responsabili di reazioni allergiche. Nella seconda tabella (tratta da Nowalk et al 2009) pubblicata nella rivista della Commissione Allergie Alimentari della SIAIP (RIAP, volume 1 2018) sono elencate invece le quantità finali degli alimenti da assumere. Generalmente è indicato somministrare l'alimento a dosi crescenti ogni 15-30 minuti con un totale di circa 4-6 dosi totali.

I criteri per definire negativo un TPO sono: l'assenza di sintomi, o la comparsa di sintomi non tali da giustificare l'arresto dell'esame.

Per definirlo inconclusivo: il rifiuto dell'assunzione dell'alimento o la comparsa di sintomi non attribuibili all'alimento assunto (magari già presenti prima del test).

Il TPO sarà da considerarsi positivo se compaiono chiari sintomi che consentono di fermare il test, o la comparsa di sintomi anche dopo l'ultima dose.

Per quanto riguarda la sintomatologia, nella **slide** n°8 , pubblicata nella rivista della Commissione Allergie Alimentari della SIAIP (RIAP, volume 1 2018), è presente una tabella che riporta divisi per apparato i principali sintomi che si possono presentare in corso di reazione allergica. Sono evidenziati con un codice colore: verde i sintomi lievi, gialli moderati e in rosso i sintomi severi.

Alla fine del test sarà possibile dimettere il paziente in caso di assenza di reazioni dando l'indicazione a non assumere il giorno stesso l'alimento oggetto del test ma di reinserirlo gradualmente nella dieta fino alla dose ultima tollerata. Infine, è opportuno lasciare il contatto di un medico a cui fare riferimento in caso di comparsa di sintomi nei giorni successivi al TPO. In caso di TPO ad un alimento cotto (es Uovo) non è detto che il paziente tolleri anche l'alimento crudo, per cui sarà necessario se vi sono le indicazioni (vedremo dopo) programmare anche un TPO per l'alimento crudo.

In caso di TPO positivo, se i sintomi comparsi sono lievi è possibile dimettere il paziente dopo 2-4 ore di osservazione, in caso di reazioni gravi (anafilassi o storia di reazioni bifasiche cioè la comparsa di sintomi anche a distanza di qualche ora) è necessario mantenere in osservazione il bambino per 6-24 ore o più a seconda della clinica. Al momento della dimissione è necessario prescrivere la terapia con antistaminico per 3 giorni, e prescrivere l'adrenalina auto-iniettante. Successivamente è importante stabilire un follow-up presso l'ambulatorio allergologico.

CASI CLINICI

Ora passiamo a vedere con dei casi pratici come vengono eseguiti i TPO all'uovo crudo e cotto e al latte vaccino nel nostro reparto di Pediatria presso l'ospedale Santa Maria della Misericordia di Udine.

Come primo argomento vediamo l'allergia all'uovo che è la prima forma di allergia alimentare tra i 6 mesi e i 15 anni. Nell'uovo sono presenti circa 24 proteine allergeniche, solo OVOALBUMINA e OVOMUCOIDE ci aiutano a discriminare se l'allergia riguarda l'uovo in toto (crudo e cotto) o solo cotto.

L'OVOALBUMINA è termo e gastro-labile, l'OVOMUCOIDE è termo e gastro-stabile ed è responsabile dell'allergia all'uovo sia crudo che cotto. Nei bambini invece con prevalenza di anticorpi anti Ovoalbumina l'allergia potrebbe essere solo all'uovo crudo.

In caso di TPO all'uovo crudo è possibile somministrare l'uovo come emulsione di uovo crudo nel succo di pera o nella crema del tiramisù per esempio. Viene seguito nei bambini con bassa probabilità di reazione cioè

con IgE basse o prick test negativi o bambini che hanno già assunto l'uovo cotto senza problemi.

Il TPO all'uovo cotto può essere eseguito con l'uovo sodo (bollito a 100°) nei bambini con IgE e prick test positivi e con una prevalenza di Ac anti ovalbumina rispetto all'ovomucoide.

Il TPO all'uovo cotto nei bambini con pregresse reazioni gravi, o che non hanno mai assunto l'uovo e che magari presentano IgE alte con ovomucoide bassa e prick test positivi va fatto con l'uovo in matrice di frumento es. i Pavesini.

Il primo caso clinico è di Alessandro un bambino di 10 mesi che all'età di 10 mesi dopo assunzione di pasticcino al pistacchio presenta vomito, irritabilità e dopo 25 minuti dall'assunzione una scarica diarroica e gonfiore palpebrale. Valutato in Pronto soccorso pediatrico dove si riscontravano parametri vitali nella norma per età, gonfiore palpebrale e dei padiglioni auricolari per cui veniva somministrato antistaminico e cortisonico per os. Veniva trattenuto in osservazione per 12 ore poi dimesso asintomatico. Veniva quindi programmata visita allergologica in occasione della quale eseguiva Prick test positivi per tuorlo (3/10), albume (5/15), e IgE positive per albume e tuorlo con OVOMUCOIDE (9kUI/mL)>OVOALBUMINA (0.7KUI/mL). Si riscontrava inoltre sensibilizzazione per mandorla, nocciole e anacardiacee. Visti i risultati veniva prescritta una dieta di esclusione da uovo e frutta secca e veniva prescritta adrenalina auto-iniettabile. Al controllo dopo un anno si riscontrava ancora la positività ai prick test per tuorlo e albume e una nuova positivizzazione per noce, nocciola e acaro della polvere. Le IgE sono risultate positive per albume e tuorlo con ovomucoide ridotta a 1.6 kUI/mL e sensibilizzazione primaria verso noce e nocciola. Vista la riduzione delle IgE per l'ovomucoide e la prevalenza di quest'ultime rispetto all'ovoalbumina veniva programmato TPO all'uovo sia crudo che cotto in regime di Day Hospital. Come si può vedere dalla tabella **nelle slide** prima ha eseguito il TPO all'uovo in matrice di frumento poiché il bambino non aveva mai assunto l'uovo prima di allora (a parte nel pasticcino al pistacchio). Viene somministrato prima ¼ poi metà e infine un biscotto intero. Durante il test il bambino non ha presentato sintomi. Successivamente è stato somministrato l'uovo crudo in emulsione, come **si vede nelle slide** si è cominciato gradualmente con una goccia, successivamente 3 gocce ecc. Quando sono stati somministrati 3 mL il piccolo ha presentato stridor con tosse abbaiante e orticaria diffusa a tutto il corpo. Pertanto è stato sospeso il TPO e sono stati somministrati antistaminico e steroide per via endovenosa e steroide inalatorio con risoluzione dei sintomi. In conclusione Alessandro ha presentato una reazione all'uovo crudo ma ha tollerato l'uovo in matrice di frumento per cui gli è stata data indicazione di poter assumere l'uovo in matrice ma non l'uovo crudo. Vista però la sensibile riduzione delle IgE per l'ovomucoide,

compatibili con una probabile desensibilizzazione verso l'uovo con la crescita verrà programmato per Alessandro un altro TPO all'uovo crudo per verificarne l'eventuale raggiunta tolleranza anche clinica.

Il secondo caso riguarda l'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) che è la prima forma di allergia alimentare sotto i 6 mesi di età. Le principali molecole allergeniche del latte vaccino sono: alfa-lattoalbumina, beta-lattoglobulina, caseina. La ALPV è principalmente dovuta alla beta-lattoglobulina: proteina presente solo nel latte vaccino e che passa nel latte materno (in quantità minime microgrammi) con l'assunzione di latte e latticini.

Il caso riguarda Lea, una bambina di 8 anni nota alla clinica per atresia delle vie biliari, trapiantata all'età di 9 mesi. In terapia immunosoppressiva con tacrolimus. La sua storia è caratterizzata da alvo diarroico con numerose scariche al giorno, a 14 mesi due episodi di orticaria e angioedema (il secondo dopo aver leccato la nutella). A 18 mesi eseguiva IgE specifiche positive per Latte (alfa-lattoalbumina 18 kUI/L, beta-lattoglobulina 49.7, caseina 13) e uovo (ovoalbumina 2.17, ovomucoide 5.82) e grano. Riscontro anche di sensibilizzazione verso nocciola, soia e anacardo. Ai Prick by prick positività per uovo (albume e tuorlo), beta-lattoglobulina e farina di kamut.

Da gennaio 2013 (età 19 mesi) dieta di eliminazione uovo, latte e derivati e frutta secca. A ottobre 2017 (età di 6 anni) peggioramento della dermatite per cui ripeteva IgE specifiche che evidenziavano una sensibilizzazione a basso titolo per proteine del latte (beta lattoglobulina 2.09 kUI/L) e all'uovo. Sensibilizzazione primaria verso nocciola, pesce e anacardiacee. Vista la sensibilizzazione a basso titolo per le proteine del latte vaccino veniva eseguito TPO in regime di Day Hospital. Come si può vedere dalle slide n° è stato somministrato il latte dapprima a gocce e poi a mL fino ad una dose totale di 100 mL in circa 2 ore. Lea ha tollerato tutto senza presentare sintomi. In conclusione è stato liberalizzato il latte vaccino nella dieta di Lea ma è stata ribadita l'esclusione dalla dieta di frutta secca pesce e uovo.

DIBATTITO

Canciani

Dicevi che le avete dato dell'uovo, ma perché non avete dato l'uovo cotto, solo il pavesino? Perché mi pare che avesse una piccola positività per l'ovomucoide, o sbaglio?

Valentini

Non avendolo mai preso ovviamente...

Canciani

Non l'aveva mai preso?

Valentini

No, aveva assaggiato solo quel pasticcino e poi ovviamente avendo avuto la reazione non l'aveva mai più preso.