

19

Linee guida per la diagnosi e la cura delle allergopatie

LINEA GUIDA

REGIONE
TOSCANA



Anno di pubblicazione 2011
Anno del primo aggiornamento 2017
Prossimo aggiornamento 2020

La copia cartacea della linea guida non è in vendita.

L'intero documento in formato PDF sarà consultabile sul sito Internet della Regione Toscana agli indirizzi:

<http://www.regione.toscana.it/pubblicazioni>

<http://www.regione.toscana.it/consiglio-sanitario-regionale>

Chiunque è autorizzato per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché sia citata la fonte.

Presentazione

L'esigenza di indirizzare i comportamenti medici attraverso linee guida e indirizzi diagnostico-terapeutici nasce da molteplici ragioni, tra le quali il fenomeno della variabilità della pratica clinica, la crisi di credibilità della professione medica e dei servizi sanitari in genere, la forte necessità di miglioramento della qualità dell'assistenza e la razionalizzazione delle risorse disponibili per la spesa sanitaria, in uno scenario di spesa in costante crescita. Tuttavia, affinché le linee guida possano realmente migliorare la qualità dell'assistenza (in un'equilibrata integrazione tra l'imperativo dell'efficacia e le esigenze di autonomia professionale), è necessario che siano utilizzate quali strumenti di governo clinico adeguatamente calati nei diversi contesti assistenziali e tesi a valutare, a mezzo di adeguate strategie, la qualità delle prestazioni erogate dai servizi. L'elaborazione, l'aggiornamento e l'implementazione delle linee guida diventano, pertanto, i punti chiave dell'impegno della Regione Toscana nel percorso di miglioramento dell'efficienza nell'uso di risorse scarse, senza compromettere la qualità professionale dell'assistenza.

L'Assessore al Diritto alla Salute
Stefania Saccardi

Regione Toscana - Giunta Regionale

Direzione diritti di cittadinanza e coesione sociale

Coordinamento «Processo Regionale Linee Guida»

Pierluigi Tosi

Settore Consulenza giuridica, ricerca e supporto organismi governo clinico

Katia Belvedere

Realizzazione redazionale

Giuseppina Agata Stella

Autori e Revisori della presente edizione

Maggi Enrico (Coordinatore) Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Sezione di Medicina Interna, Università degli Studi di Firenze; Direttore SOD complessa di Immunologia e Terapie cellulari, DAI Medico-Geriatico, AOU Careggi, Firenze

Almerigogna Fabio Dipartimento di Medicina sperimentale e Clinica, Sezione di Medicina Interna, Università di Firenze, Direttore SOD complessa di Immunoallergologia, DAI Medico-Geriatico, AOU Careggi

Antiga Emiliano Dipartimento di Chirurgia e Medicina Traslazionale, Sezione di Dermatologia Università degli Studi di Firenze

Azzurri Annalisa UOC Analisi Chimico Cliniche Presidio Ospedaliero Santo Stefano, Prato, Azienda USL Toscana Centro

Bernardini Roberto Direttore SOC Pediatria San Giuseppe, Empoli, Azienda USL Toscana Centro

Caproni Marzia SOS Malattie Rare Dermatologiche e Immunopatologia Cutanea, UO complessa di Dermatologia I, P.O. Piero Palagi, Firenze - Azienda USL Toscana Centro

Carabelli Anna Direttore SOD Allergologia Clinica, DAI Area Medica e Oncologica, AOU Pisana

Cecchi Lorenzo UOSD Allergologia e Immunologia Clinica, Prato. Azienda USL Toscana Centro

Chiarini Francesca UOSD Allergologia e Immunologia Clinica, Prato. Azienda USL Toscana Centro

Cosmi Lorenzo Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Sezione di Medicina Interna, SOD di Immunologia e Terapie Cellulari, DAI Medico Geriatico, Università degli Studi di Firenze, AOU Careggi

Del Corso Isabella UO Immuno-Allergologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

Farsi Alessandro Direttore UOSD Allergologia e Immunologia Clinica, Prato. Azienda USL Toscana Centro

Fassio Filippo UO Allergologia e Immunologia Clinica, Ospedale Nuovo San Giovanni di Dio, Azienda USL Toscana Centro

Francalanci Stefano SOC Dermatologia I, Presidio Palagi, Azienda USL Toscana Centro

Giudizi Maria Grazia Scuola di Scienze della Salute Umana Dipartimento Medicina Clinica e Sperimentale Responsabile Laboratorio Immunoallergologia, Università degli Studi, Firenze – AOU Careggi

Iorno Maria Loredana SOS Allergologia Immunologia Clinica, Nuovo Ospedale S Giovanni di Dio, Firenze, Area Vasta Toscana Centro

Lenti Stefano Medicina Generale; Specialista in Allergologia e Immunologia, Firenze, Area Vasta Toscana Centro

Liotta Francesco Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Sezione di Medicina Interna, SOD di Immunologia e Terapie Cellulari, DAI Medico Geriatico, Università degli Studi di Firenze, AOU Careggi

Macchia Donatella Direttore SOS Allergologia Immunologia Clinica, Nuovo Ospedale San Giovanni di Dio – Firenze, Area Toscana Centro

Manfredi Mariangela Direttore SOS Laboratorio di Immunologia e Allergologia, Dipartimento Medicina di Laboratorio, Ospedale San Giovanni di Dio Firenze, Area vasta centro

Massaro Ilaria SOD Terapie Cellulari e Medicina Trasfusionale, Aou Careggi, Firenze

Meucci Elisa SOS Allergologia e immunologia clinica Nuovo Ospedale San.Giovanni di Dio, Firenze

Matucci Andrea SOD complessa Immunoallergologia AOU Careggi, Firenze

Migliorini Paola Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Direttore della SOD complessa Immunoallergologia Clinica, DAI Area Medica e Oncologica, AOU Pisana

Novembre Elio Massimo Dipartimento Scienze della Salute, Università di Firenze, Direttore SOD complessa di Allergologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria A. Meyer

Parronchi Paola Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Sezione di Medicina Interna, SOD di Immunologia e Terapie Cellulari, DAI Medico Geriatico, Università degli Studi di Firenze, AOU Careggi

Rossi Oliviero SOD Immunoallergologia Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi Firenze

Rottoli Paola Centro di riferimento regionale per la Sarcoidosi e altre interstiziopatie polmonari; Sezione Malattie dell'apparato respiratorio, Dipartimento Medicina clinica e Scienze immunologiche, Università degli Studi di Siena, UOC Malattie respiratorie e Trapianto di polmone, AOU Senese

Saletti Marco UOC Fisiopatologia e Riabilitazione Respiratoria. Ambulatorio "Allergie Alimentari e da Farmaci". AOU Senese.

Salvati Gaetano SOD Immunologia e Terapie Cellulari, Dipartimento Medico-Geriatico, AOU Careggi

Scaletti Cristina Dipartimento di Medicina sperimentale e Clinica, Sezione di Medicina Interna, Università di Firenze, SOD Immunologia e Terapie cellulari, DAI Medico-Geriatico, AOU Careggi
Severino Maurizio SOS Allergologia e Immunologia clinica, Ospedale S. Giovanni di Dio, Firenze Area Vasta Toscana Centro
Testi Sergio SOS Allergologia Immunologia Clinica, Nuovo Ospedale S Giovanni di Dio, Firenze, Area Vasta Toscana Centro
Vannucci Franco UO Pneumologia Pistoia Azienda USL Toscana Centro
Vultaggio Alessandra SOD complessa Immunoallergologia, AOU Careggi, Firenze

Hanno collaborato alla stesura della precedente edizione

<i>Antiga Emiliano</i>	<i>Manetti Roberto</i>
<i>Bernardini Roberto</i>	<i>Manfredi Mariangela</i>
<i>Campi Paolo</i>	<i>Matucci Andrea</i>
<i>Caproni Marzia</i>	<i>Novembre Elio</i>
<i>Cosmi Franco</i>	<i>Parronchi Paola</i>
<i>Emmi Lorenzo</i>	<i>Romagnani Sergio</i>
<i>Fabbri Paolo</i>	<i>Rossi Oliviero</i>
<i>Fassio Filippo</i>	<i>Rottoli Paola</i>
<i>Francalanci Stefano</i>	<i>Severino Maurizio</i>
<i>Frosini Paolo</i>	<i>Vannucci Franco</i>
<i>Lenti Stefano</i>	<i>Vierucci Alberto</i>
<i>Macchia Donatella</i>	<i>Vultaggio Alessandra</i>
<i>Maggi Enrico</i>	

Conflitti d'interesse

Gli estensori della presente linea guida, scelti in base alla loro competenza ed esperienza specifica, hanno compilato una dichiarazione relativa agli eventuali conflitti d'interesse intervenuti nel lavoro d'elaborazione. Ciascuno di loro ha interamente svolto il lavoro nell'ambito della propria attività lavorativa per il Servizio sanitario della Toscana (SST).

ALLERGOPATIE DA IMENOTTERI

Coordinamento

Enrico Maggi

Autori

Alessandro Farsi
Donatella Macchia
Mariangela Manfredi
Maurizio Severino

Revisori

Francesca Chiarini
Maria Loredana Iorno
Elisa Meucci
Gaetano Salvati

ALLERGOPATIE DA FARMACI

Coordinamento

Enrico Maggi

Autori

Andrea Matucci
Paola Parronchi
Sergio Testi
Alessandra Vultaggio

Revisori

Anna Carabelli
Isabella Del Corso
Filippo Fassio
Maria Grazia Giudizi
Stefano Lenti
Mariangela Manfredi
Paola Rottoli
Marco Saletti
Gaetano Salvati

DERMATITE ATOPICA

Coordinamento

Enrico Maggi

Autori

Marzia Caproni
Lorenzo Cosmi
Francesco Liotta
Elio Massimo Novembre

Revisori

Emiliano Antiga
Roberto Bernardini
Stefano Francalanci
Ilaria Massaro
Paola Parronchi
Oliviero Rossi

ALLERGOPATIE ALIMENTARI

Coordinamento

Enrico Maggi

Autori

Roberto Bernardini

Lorenzo Cecchi

Alessandro Farsi

Stefano Lenti

Donatella Macchia

Mariangela Manfredi

Oliviero Rossi

Revisori

Fabio Almerigogna

Annalisa Azzurri

Amma Carabelli

Francesca Chiarini

Isabella Del Corso

Filippo Fassio

Maria Grazia Giudizi

Ilaria Massaro

Paola Migliorini

Elio Massimo Novembre

Marco Saletti

Gaetano Salvati

Cristina Scaletti

Franco Vannucci

Hanno collaborato alla stesura della precedente edizione:

Maggi Enrico (Coordinatore)

Romagnani Sergio (Coordinatore)

Antiga emiliano

Bernardini Roberto

Campi Paolo

Caproni Marzia

Cosmi Franco

Emmi Lorenzo

Fabbri Paolo

Fassio Filippo

Francalanci Stefano

Frosini Paolo

Lenti Stefano

Macchia Donatella

Manetti Roberto

Manfredi Mariangela

Matucci Andrea

Novembre Elio

Parronchi Paola

Rossi Oliviero

Rottoli Paola

Severino Maurizio

Vannucci Franco

Vierucci Alberto

Vultaggio Alessandra

Guida ai livelli di prova e al grado delle raccomandazioni

CATEGORIE DI EVIDENZA

- Ia Prove ottenute dalle meta-analisi e da più studi clinici controllati e randomizzati
- Ib Prove ottenute da almeno uno studio controllato e randomizzato
- IIa Prove ottenute da almeno uno studio controllato senza randomizzazione
- IIb Prove ottenute da almeno uno studio sperimentale
- III Prove ottenute da studi descrittivi non sperimentali, come studi comparativi, studi di correlazione, studi caso-controllo, studi retrospettivi
- IV Prove basate sull'opinione di esperti o di comitati di esperti, o di autorità regolatorie

FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

- A) Direttamente basata sulle categorie di evidenza I. L'esecuzione di un particolare intervento terapeutico è fortemente raccomandata
- B) Direttamente basata sulla categoria II di evidenza oppure estrapolata dalla categoria I. L'esecuzione di un particolare intervento terapeutico deve essere attentamente considerato
- C) Direttamente basata sulla categoria III e IV o estrapolata dalle categorie di livello superiore. Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro l'esecuzione di un particolare intervento terapeutico

Indice

Presentazione.....	pag.	3
Guida ai livelli di prova e al grado delle raccomandazioni	“	9
Linee guida diagnostico terapeutiche per la dermatite atopica	“	14
Percorsi diagnostico-terapeutici e proposta di organizzazione delle strutture territoriali	“	15
Epidemiologia	“	17
• Cenni patogenetici	“	17
Eziologia	“	18
• Allergeni alimentari	“	18
• Pneumoallergeni	“	18
• Antigeni batterici	“	18
• Antigeni micetici	“	18
Caratteristiche cliniche	“	18
• Dermatite atopica del lattante	“	18
• Dermatite atopica dell'infanzia e dell'adolescenza	“	19
• Dermatite atopica dell'adulto	“	19
Manifestazioni cutanee correlate	“	20
Aspetti clinici particolari	“	20
Complicanze infettive	“	20
• Complicanze batteriche	“	20
• Complicanze virali	“	20
Associazioni con altre malattie	“	20
Criteri diagnostici	“	21
Procedure diagnostiche	“	22
• Anamnesi ed esame obiettivo	“	22
• Diagnostica allergologica	“	23
– Test per valutare la sensibilizzazione ad allergeni ambientali e alimentari	“	23
– Ulteriori metodi per valutare la sensibilizzazione ad allergeni alimentari	“	23
– Test per valutare la sensibilità da contatto nei confronti di apteni	“	24
– test per valutare la sensibilizzazione da contatto nei confronti di allergeni ambientali	“	24
Istopatologia	“	24
Altre metodiche diagnostiche	“	25
• Dosaggio delle IgE seriche totali	“	25
• Dosaggio nel siero della proteina cationica eosinofila (ECP)	“	25
Terapia	“	25
• Educazione del paziente e dei caregivers	“	25
• Prevenzione dei fattori trigger	“	25

• Idratazione della cute	Pag.	25
• Terapia farmacologica	“	26
• Procedure o terapie da evitare	“	26
• Corticosteroidi di uso topico	“	26
• Inibitori topici della calcineurina	“	27
• Antistaminici	“	27
Terapie sistemiche	“	27
• Cortisonici orali	“	27
• Fototerapia	“	27
• Farmaci immunosoppressori	“	27
• Interferone	“	28
• Probiotici	“	28
• Vit. D	“	28
• Immunoterapia allergene specifica	“	28
• Farmaci biologici	“	28
• Antibiotici	“	28
• Approccio psicologico	“	28
Bibliografia	“	29
Linee guida diagnostiche e terapeutiche per reazioni avverse ad alimenti	“	31
Introduzione	“	32
Definizioni	“	33
Epidemiologia	“	33
Sintomatologia	“	35
Diagnosi	“	35
• Test di I livello: Test cutanei allergologici	“	38
• Test di II livello: Ricerca IgE totali e specifiche per alimenti	“	39
• Test diagnostici molecolari	“	40
• Test di III livello: Diagnostica molecolare tramite microarray e Test di provocazione orale	“	43
• Test non attendibili	“	44
Terapia	“	45
Prevenzione ed educazione	“	46
Bibliografia	“	46
Linee guida per le reazioni avverse a farmaci	“	48
Epidemiologia	“	49
Proposta di organizzazione delle strutture territoriali per livelli di intervento	“	50
RAF: definizione e classificazione	“	52
Quadri clinici	“	53
Eziopatogenesi	“	53

Percorso diagnostico-terapeutico	Pag.	54
• Anamnesi	“	55
• Esame obiettivo	“	55
• Test di laboratorio e test strumentali	“	56
- IgE specifiche sieriche	“	56
- Test di trasformazione linfocitaria	“	57
Test cutanei	“	57
- Indicazioni e controindicazioni	“	57
- Farmaci da impiegare e predittività	“	57
- Test cutanei a lettura immediata e ritardata	“	57
- Predittività in relazione ai limiti di tempo	“	58
- Sensibilità, specificità e sicurezza dei test cutanei	“	58
Test di tolleranza	“	59
• Premedicazione	“	60
• Desensibilizzazione	“	60
• Prevenzione/educazione del paziente	“	61
Riepilogo della gestione del paziente con RAF	“	61
Farmaci maggiormente responsabili di RAF	“	63
• Antibiotici betalattamici	“	63
• FANS	“	63
• Farmaci biologici	“	64
• Altri farmaci	“	65
Terapia	“	65
Bibliografia	“	66
Linee guida per le reazioni allergiche a veleni degli imenotteri	“	68
Percorso diagnostico terapeutico regionale per livelli di competenza	“	69
Definizioni	“	70
Epidemiologia	“	71
Caratteristiche cliniche	“	71
Gestione del paziente	“	72
• Percorso diagnostico terapeutico	“	73
- Anamnesi	“	73
- Esami di laboratorio di primo livello	“	73
- Esami di II livello	“	74
- Esami di laboratorio di II livello	“	74
- Esami diagnostici non validati	“	75
Terapia	“	75
• Vaccinazione e follow-up	“	75

• Terapia sintomatica della reazione acuta	Pag.	75
Prevenzione	“	76
Bibliografia	“	77

Linee guida diagnostico terapeutiche per la dermatite atopica

Percorsi diagnostico-terapeutici e proposta di organizzazione delle strutture territoriali

La dermatite atopica (DA) (sinonimi: eczema costituzionale, eczema atopico, eczema allergico costituzionale, prurigo di Besnier) è una dermatite a evoluzione cronicorecidivante che:

- presenta caratteristiche clinico morfologiche e di distribuzione topografica peculiari per ogni età;
- si accompagna a intenso prurito;
- interessa abitualmente pazienti con storia personale o familiare di atopia.

Il percorso diagnostico (**figura 1** in basso e **figura 2** a pagina 16) inizia dal medico di medicina generale o dal pediatra di libera scelta (**livello di base**) che, nel sospetto di dermatite atopica, inviano il paziente allo specialista dermatologo e/o allo specialista allergologo, per il corretto inquadramento diagnostico. È bene sottolineare che l'intero iter diagnostico di questa patologia deve essere effettuato da specialisti in dermatologia o in allergologia e immunologia clinica.

Lo specialista, nella prima fase, eseguirà la raccolta dei dati anamnestici e clinici e successivamente procederà all'esecuzione dei test cutanei per inalanti e alimenti (*prick test*) e dei test ritardati per agenti da contatto (*patch test*) (**I livello**). Il dermatologo o l'allergologo potranno avvalersi di laboratori specializzati presenti sul territorio o presso strutture ospedaliere per fare eseguire esami di laboratorio specifici.

Nei casi di maggiore complessità (sia diagnostica sia terapeutica), il paziente sarà inviato a Unità operative di Dermatologia e/o di Allergologia e Immunologia clinica, presso strutture ospedaliere anche pediatriche (**II livello**), dove verranno eseguiti la ricerca delle IgE specifiche per i vari allergeni inalanti o alimentari, il dosaggio delle IgE totali e della proteina cationica degli eosinofili (ECP) nel siero, la biopsia cutanea, la ricerca di eventuali agenti patogeni presenti sulle lesioni cutanee, e dove potranno essere escluse patologie allergiche associate (asma, rinite e allergia alimentare) con test funzionali specifici.

In alcuni centri di II livello potranno essere eseguiti ulteriori approfondimenti diagnostici, quali la ricerca degli anticorpi anti-IgE o anti-recettore del frammento Fc delle IgE, così come nuove terapie immunosoppressive (**III livello**).

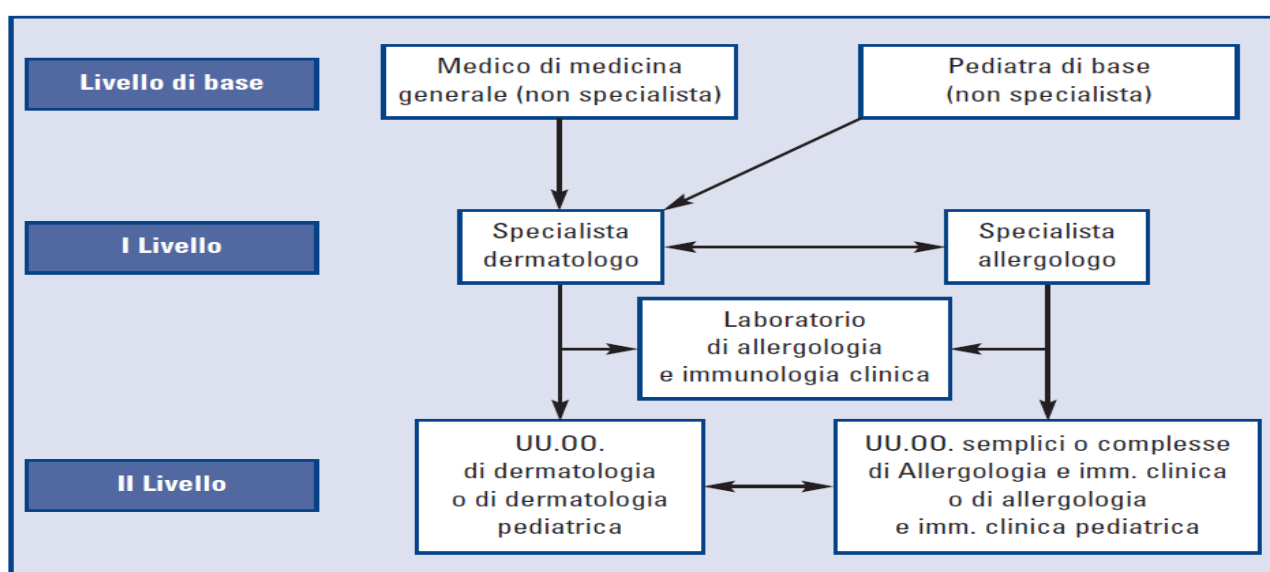


Figura 1: Percorso diagnostico terapeutico per la dermatite atopica



16

Epidemiologia

La dermatite atopica è una malattia molto comune: la sua incidenza, sulla base di statistiche americane, viene calcolata tra lo 0,7 e il 2,4% nell'intera popolazione. Altre inchieste, condotte nel Nord Europa, riportano un'incidenza variabile dallo 0,25% al 23%. Nelle ultime tre decadi, nei paesi occidentali è stata osservata una frequenza in crescita progressiva, attribuibile da un lato a un miglioramento dei mezzi diagnostici e dall'altro a una diversa esposizione agli agenti infettivi e allergenici. La dermatite atopica è la più frequente affezione dermatologica dell'età pediatrica arrivando ad interessare fino al 20% della popolazione pediatrica: la sua incidenza nella popolazione scolare italiana è calcolabile intorno al 3% e la prevalenza è del 6%; le femmine sono più colpite dei maschi (specie sopra i 10 anni). Nel 50-70% dei casi esiste una storia familiare di atopìa: il rischio di sviluppare una malattia atopica è molto più alto se sono atopici entrambi i genitori. Nel 60% dei casi, la dermatite atopica si manifesta entro il primo anno di vita con un inizio abituale intorno al terzo mese, molte settimane dopo altre tipiche affezioni dermatologiche della prima infanzia come la dermatite seborroica. Più raramente (30% dei casi) inizia tra il primo e il quinto anno, solo nel 2% dei casi dopo il decimo anno di vita.

Cenni patogenetici

Allo stato attuale, è possibile solo tracciare alcune linee interpretative fondamentali.

All'origine della dermatite atopica vi sono fattori genetici (malattia a trasmissione autosomica poligenica) quale una disregolazione del *cluster* di geni presenti nel cromosoma 5 codificanti per alcune citochine di rilevante significato patogenetico. Tra i geni maggiormente implicati, vi sono quelli connessi con lo sviluppo delle risposte Th2 e la produzione di IgE. Inoltre, nella dermatite atopica sono determinanti i geni che controllano la sintesi delle proteine capaci di condizionare la stabilità della barriera cutanea (come la filaggrina, un inibitore delle proteasi denominato LEKTI, espresso tipicamente nell'epidermide e la chimotripsina dello strato corneo, un enzima che idrolizza componenti dei corneodesmosomi).

Le ricerche su gemelli monozigoti (concordanza dell'80%) confermano l'importanza dei fattori genetici, ma rafforzano anche quelli ambientali. Tra i fattori ambientali una posizione primaria è occupata dagli allergeni alimentari nei primi anni di età e dagli aeroallergeni negli adulti (tra questi soprattutto gli acari delle polveri domestiche). Alcuni allergeni dell'acaro *Dermatophagoides pteronyssinus* sarebbero forniti della capacità di penetrare per via transepidermica approfittando di una serie di condizioni favorevoli collegate alle specifiche alterazioni della barriera cutanea. Per altri allergeni, la via di penetrazione può invece essere rappresentata dalla mucosa respiratoria o dalla mucosa intestinale (allergeni alimentari).

Nella dermatite atopica, questi antigeni condizionano la proliferazione di linfociti T effettori polarizzati in senso Th2, che raggiungerebbero di preferenza la cute, perché esprimono specifici recettori (CCR6, CLA, eccetera) i cui ligandi sono prodotti selettivamente nella cute o sono presenti sugli endoteli delle venule post-capillari. Qui, le cellule Th2 liberano specifiche citochine (IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF) capaci di innescare la flogosi e di mantenerla. Questo circuito di amplificazione è mantenuto attivo dal continuo passaggio di aero-allergeni per via transcutanea (e anche per altre vie). Recentemente, è stato suggerito il ruolo di un deficit dei linfociti T regolatori adattativi nello sviluppo della malattia.

Eziologia

I fattori causali sono principalmente gli allergeni alimentari (trofoallergeni), alcuni pneumoallergeni, antigeni batterici e micetici.

Allergeni alimentari

Gli allergeni alimentari possono agire:

- liberando istamina (inducendo prurito o una riacutizzazione flogistica cutanea);
- come responsabili diretti di una reazione orticaria IgE-mediata, a sua volta in grado di provocare prurito e lesioni da grattamento;
- come fattori eziologici direttamente responsabili della malattia (specialmente nei soggetti di età inferiore a 3 anni).

Quindi, gli allergeni alimentari sono capaci di svolgere un ruolo causale significativo soprattutto nei primi anni di vita, quando è consigliabile una dieta di esclusione.

Pneumoallergeni

Nei soggetti con dermatite atopica, i patch test con aero-allergeni (atopy patch test) provocano reazioni cutanee sia immediate sia ritardate caratterizzate da eritema, edema, infiltrazione e vescicolazione e quindi del tutto sovrapponibili a quelle che si possono ottenere nei pazienti con dermatite allergica da contatto con vari apteni. Queste reazioni positive concordano nella maggioranza dei casi coi risultati dei test cutanei (prick test) e con i risultati del dosaggio delle IgE specifiche.

Antigeni batterici

La quasi totalità dei pazienti presenta una colonizzazione cronica da parte dello stafilococco aureo sia nella cute lesa, sia in quella sana e nelle mucose faringee e nasali. Si ritiene che questa colonizzazione possa essere favorita da fattori genetici quali la presenza di varianti poco funzionali di geni capaci di controllare la sintesi di proteine di membrana (TLR2 e 9, CD14) che svolgono un ruolo protettivo nei confronti di agenti batterici (immunità innata). Lo stafilococco aureo è inoltre capace di determinare una riacensione flogistica della dermatite atopica attraverso la produzione di proteasi che alterano la barriera epidermica e di esotossine che agiscono sia come superantigeni capaci di attivare i linfociti T sia come veri e propri allergeni.

Antigeni micetici

Alcuni lieviti (*Candida albicans* e genere *Malassezia*) e alcune muffe aerotrasportate (*Clamidosporium*, *Alternaria*, *Aspergillum*, *Penicillium*) possono avere un ruolo scatenante o aggravante la dermatite atopica. Sarebbero soprattutto gli antigeni polisaccaridici (mannani) e proteici della parete cellulare a indurre una sensibilizzazione per via transepidermica.

Caratteristiche cliniche

Si distinguono tre forme di dermatite atopica: del lattante (fino a sei mesi di età), dell'infanzia e adolescenza e dell'adulto. Questa distinzione è dovuta a una progressiva modificazione sia della morfologia delle lesioni cutanee, sia della loro localizzazione.

Dermatite atopica del lattante

Inizio: secondo-terzo mese di vita.

Localizzazione: soprattutto alle guance e al mento con risparmio delle regioni periorificali

e della zona centro facciale. Solo successivamente, la dermatosi si estende al tronco e alle estremità (braccia, superficie dorsale delle mani, cosce, ginocchia, superficie dorsale dei piedi).

Lesioni cutanee: hanno tipicamente il carattere dell'eczema acuto con chiazze eritemato-edematose a limiti sfumati, successiva vescicolazione superficiale a contenuto sieroso limpido. Il successivo gemizio bagna la superficie cutanea e solo più tardivamente si riprende in croste sierose.

Sintomi: il prurito, intenso specie nella fase essudativa, non si accompagna nelle prime settimane di vita a grattamento, ma a irrequietezza, insonnia, irritabilità. In una fase successiva, il quadro clinico si completa con lesioni da grattamento (escoriazioni lineari coperte da crosticine siero-ematiche) e talora con impetiginizzazione (da stafilococco aureo).

Evoluzione: cronico-recidivante a poussée con fasi di remissione della durata di 2-3 settimane; talora le fasi di riacutizzazione sono assai ravvicinate (è frequente la riacutizzazione delle manifestazioni cutanee in seguito a eruzioni dentarie o a modesti episodi diarroici), tanto che l'evoluzione sembra continua. Con il passare dei mesi le poussée sono sempre più distanziate tra loro. Questa evoluzione favorevole verso la guarigione spontanea si manifesta, in oltre il 50% dei casi, entro l'adolescenza. Negli altri casi si nota un consistente miglioramento del quadro clinico, si riduce la frequenza delle recidive, ma la malattia continua a manifestarsi con aspetti clinico-morfologici e con localizzazioni particolari.

Dermatite atopica dell'infanzia e dell'adolescenza

Localizzazione: cavo popliteo, piega del gomito, natiche, genitali, superficie dorsale delle mani e dei piedi. Nel volto sono colpite le regioni periorali e orbitarie, le sopracciglia, le regioni retroauricolari, il collo, mentre le guance sono abitualmente risparmiate.

Lesioni cutanee: aspetti morfologici di tipo eritemato-papuloso, infiltrativo, lichenoidale, squamo-crostoso; sono molto evidenti le lesioni da grattamento. In occasione di poussée possono ancora rilevarsi i caratteri dell'eczema acuto già ricordati, ma in genere queste alterazioni sono di più modesta entità. La cute appare secca, ruvida, sollevata in pliche, mostra un notevole ispessimento e presenta un colorito violaceo e un'accentuazione della sua normale quadrellatura (lichenificazione).

Dermatite atopica dell'adulto

Prevalenza: la manifestazione in età adulta senza alcun precedente infantile è eccezionale e si riscontra intorno all'1-2% dei casi.

Localizzazione: è quella dell'infanzia e dell'adolescenza. Lesioni cutanee: i caratteri clinico-morfologici precedentemente ricordati diventano particolarmente evidenti nell'adulto. Domina la lichenificazione specie alle grandi pieghe, al volto (regioni periorificali), alle superfici dorsali delle mani e dei piedi. Vaste superfici della cute si presentano di colorito grigiastro o pallido, ruvide al tatto, secche, senza o con scarsa sudorazione, con follicoli piliferi rilevati e cheratosici.

Sintomi: il prurito insistente, talora feroce, si accompagna non solo alle tipiche lesioni cutanee da grattamento, ma anche a usura dei peli (sopracciglia, gambe, avambracci).

Recentemente, soprattutto in casistiche asiatiche, è stata ipotizzata l'esistenza di una dermatite atopica dell'anziano, con caratteristiche cliniche peculiari che devono tuttavia ancora essere definite con esattezza.

Manifestazioni cutanee correlate

Numerose manifestazioni cutanee correlate al quadro della dermatite atopica permangono spesso anche in soggetti clinicamente guariti:

- presenza di una piega nella palpebra inferiore (segno di Dennie-Morgan);
- ragadi retroauricolari;
- accentuazione delle linee di flessione palmare;
- cute secca e ruvida;
- ipercheratosi a livello dei follicoli piliferi sulle superfici estensorie delle braccia e sulla superficie anteriore delle cosce;
- pitiriasi alba (piccole chiazze ipocromiche lievemente desquamanti del volto e degli arti superiori).

Aspetti clinici particolari

Talora la dermatite atopica presenta aspetti clinici particolari quali:

- pulpiti secca dell'estremità delle dita e degli alluci;
- dermatosi plantare giovanile;
- cheratoderma palmo-plantare;
- cheilite angolare e blefarite recidivante.

Complicanze infettive

Complicanze batteriche

La dermatite atopica, specie in età infantile, va talora incontro a complicazioni batteriche, soprattutto da stafilococco, favorite dal grattamento, che si osservano nelle zone escoriate sotto forma di una impetiginizzazione con croste mieliceriche e che si riconoscono anche per una intensa reazione eritemato-edematosa perilesionale.

Complicanze virali

Favorite dal deficit dell'immunità cellulare, sono per lo più rappresentate dalla verruca volgare e dal mollusco contagioso. Importanti per la loro gravità sono le infezioni causate da herpes simplex (eczema herpeticum) e da vaccinia virus (eczema vaccinatum) che determinano un grave e ben definito quadro cutaneo che prende il nome di eruzione varicelliforme di Kaposi-Juliusberg. Essa esordisce con febbre alta (39°-40° C), prostrazione generale e inappetenza, seguita da una brusca eruzione di elementi vescicolosi di grandi dimensioni, ombelicati, che evolvono verso la formazione di pustole confluenti in vaste raccolte che danno luogo a superfici erose, talora necrotiche.

È presente una linfadenopatia regionale. La sede più comunemente coinvolta è rappresentata dal volto, ma spesso l'eruzione è generalizzata.

Associazioni con altre malattie

La dermatite atopica può avere associazioni percentualmente variabili con:

- asma bronchiale o rinite allergica, nel 50% dei pazienti; l'associazione con entrambe è più rara;
- congiuntivite atopica, nel 25-42,5% dei pazienti;
- cataratta atopica, nell'1,6% dei casi di dermatite atopica grave e specialmente nei giovani di età compresa tra i 15 e i 25 anni.

Più rare sono le associazioni con orticaria, manifestazioni gastrointestinali da sensibilità al latte vaccino, reazioni da farmaci, reazioni da puntura di insetti. La dermatite atopica può associarsi ad altre malattie cutanee: ittiosi volgare, alopecia areata, vitiligine, atassia-teleangectasia, agammaglobulinemia, sindrome di Netherton, sindrome di Wiskott-Aldrich.

Criteri diagnostici

La diagnosi di dermatite atopica può essere fatta con ragionevole certezza, nella maggior parte dei casi, basandosi sull'esame obiettivo delle lesioni cutanee, sulla loro localizzazione topografica e sulla storia personale e familiare del paziente. I criteri diagnostici furono introdotti da Hanifin e Rajka nel 1980 (tabella 1).

Criteri maggiori
1. Prurito 2. Morfologia e distribuzione tipica delle lesioni compatibilmente con l'età • fino a 2 anni -> coinvolgimento facciale ed estensorio degli arti • dopo i 2 anni -> pieghe degli arti superiori e inferiori, lichenificazione 3. Iperreattività della cute e delle mucose 4. Xerosi cutanea 5. Storia personale o familiare positiva per malattie atopiche (asma, DA, rinocongiuntivite allergica).
Criteri minori
• Eczema cronico delle mani e dei piedi • Pigmentazione orbitaria • Pliche di Dennie Morgan • Blefarite • Congiuntivite • Dermatite periorbitaria • Aumento IgE sieriche • Intolleranza alimentare • Dermatite periorale • Cheilite • Pitiriasis alba • Cheratosi follicolare • Fattori ambientali ed emozionali • Fattori psicologici • Perdita di sonno durante la notte (irrequietezza) • Intolleranza alla lana • Tendenza alle infezioni cutanee (come espressione di disreattività immunologica).

Tabella 1. Criteri diagnostici di Hanifin-Rajka (1980) modificati

Per la diagnosi sono necessari almeno 3 criteri maggiori più 3 minori.

Nel 2000, l'Associazione Italiana Eczema Atopico (AIEA), sulla base di una inchiesta epidemiologica condotta in Italia su 12.000 pazienti, ha prodotto l'aggiornamento dei criteri diagnostici della tabella 2.

Criteri maggiori	
1	Prurito (nel lattante fa fede una storia di grattamento e/o insonnia e/o irrequietezza riferita dai genitori)
2	Morfologia delle lesioni di tipo eczematoso: a. fasi acute: maculo-papule eritematose, vescicole con essudazione b. fasi croniche: eritema, lichenificazione, papule escoriate
3	Distribuzione tipica delle lesioni: - coinvolgimento del volto (prevalentemente fronte e guance), cuoio capelluto, tronco e regioni estensorie nei lattanti - coinvolgimento delle regioni flessorie e del volto (prevalentemente regioni periorale e periorbitali) nei bambini e nell'adulto
4	Dermatite delle mani
5	Decorso cronico-recidivante
6	Storia familiare di dermatite atopica nei parenti di I grado
Criteri minori	
1.	Secchezza cutanea
2.	Precoce età di insorgenza (<2 anni)
3.	Storia familiare di malattie atopiche
4.	Intolleranza alla lana
5.	Intolleranza ai detergenti
6.	Prurito dopo sudorazione
7.	Cheratosi pilare
8.	Cheilite angolare
9.	Ragadi nella piega sottoauricolare
10.	Iperpigmentazione della regione periorbitalare
11.	Pitiriasi alba
12.	Pieghe sottopalpebrali
13.	Tendenza alle infezioni ricorrenti da Stafilococco aureo o da Herpes simplex, aumentata frequenza di verruche volgari e mollusco contagioso

Tabella 2. Criteri diagnostici di dermatite atopica secondo AIEA.

Procedure diagnostiche

La diagnosi si basa essenzialmente su criteri clinici che tengono conto dell'andamento, della specifica morfologia e della distribuzione topografica della dermatite nelle diverse età.

Anamnesi ed esame obiettivo

L'anamnesi deve approfondire le caratteristiche del prurito, l'andamento della dermatite nel tempo e la sua eventuale comparsa nei primi mesi di vita. La storia clinica dovrà inoltre indagare su un'attuale o pregressa oculorinite e/o asma e la familiarità per malattie atopiche. La raccolta della storia clinica deve infine verificare la possibile esistenza di

elementi ritenuti particolarmente significativi (prurito dopo sudorazione, intolleranza alla lana, pregressa dermatite delle mani). L'esame obiettivo dermatologico deve essere condotto in maniera accurata, per non tralasciare la valutazione di alcuni caratteri clinico-morfologici minori.

Diagnostica allergologica

Non è possibile individuare un unico fattore eziologico e gli accertamenti devono essere quindi rivolti a dimostrare l'esistenza di:

- sensibilizzazione nei confronti di pneumo e trofo allergeni (possibile causa di mantenimento/aggravamento della dermatite atopica e di patologie cutanee associate quali orticaria allergica, orticaria da contatto, sindrome orale allergica);
- sensibilizzazione da contatto nei confronti di apteni (possibile causa di aggravamento/mancata risposta alle terapie dovuta all'uso/abuso di trattamenti topici);
- sensibilizzazione da contatto nei confronti di allergeni ambientali quali quelli degli acari della polvere, riconosciuti come uno dei possibili fattori eziologici (atopy patch test).

Test per valutare la sensibilizzazione ad allergeni ambientali e alimentari

I test cutanei (prick test) rappresentano l'indagine di prima linea. Sebbene di facile lettura, la corretta interpretazione richiede competenza specialistica.

Il prick test è da considerare un test di I livello.

Da ricordare il frequente riscontro di reazioni crociate con alimenti nelle sensibilizzazioni a pollini e lattice. Va tenuto presente che gli estratti allergenici di alimenti del commercio non presentano la stessa affidabilità rispetto a quelli ambientali per cui sono frequenti le reazioni falsamente positive e negative. Per questo motivo può essere utile, quando l'anamnesi suggerisca un ruolo causale di alimenti, l'impiego di alimenti freschi per l'esecuzione di test cutanei (prick-by prick). La metodica non è priva di rischi per la possibilità di reazioni generalizzate e deve essere eseguita esclusivamente in ambiente ospedaliero attrezzato per l'emergenza (esame di II livello).

Il dosaggio delle IgE sieriche specifiche (che non è influenzato dalla concomitante terapia farmacologica) è un esame di II livello che rappresenta una valida integrazione ai test cutanei, ma va riservato alle situazioni riportate nella tabella 4.

- Controllo dei test cutanei dubbi
- Impossibilità a sospendere il trattamento con antistaminici
- Rischio elevato di reazioni sistemiche a seguito del test cutaneo (allergeni "a rischio")
- Dermografismo sintomatico
- Dermatite severa che coinvolge le zone di esecuzione dei test cutanei
- Età inferiore a 3 anni
- Recente episodio di reazione sistemica
- Cute iporeattiva (da uso prolungato di steroidi per via generale)

Tabella N. 4. Indicazioni al dosaggio delle IgE sieriche specifiche

Ulteriori metodi per valutare la sensibilizzazione ad allergeni alimentari

La dieta "di eliminazione" è un test di esclusione: viene adottato per solo uno o due

alimenti ("oligoantigenico") sulla base dei riscontri anamnestici. Il test, di II livello, deve essere condotto in maniera rigorosa con la collaborazione del paziente, per non più di 2 settimane.

Test per valutare la sensibilità da contatto nei confronti di apteni

L'impiego (talora l'abuso) di prodotti per uso topico, a scopo sia terapeutico sia cosmetico, comporta il rischio di sensibilizzazione da contatto nei confronti di numerosi apteni e la possibilità che una dermatite allergica da contatto complichino il decorso della dermatite atopica. Per questo motivo, quando il quadro clinico e i dati anamnestici lo suggeriscano, può essere opportuno sottoporre il paziente all'esecuzione di patch test con apteni compresi nella serie standard suggerita dalla SIDAPA (Società Italiana di Dermatologia Allergologica Professionale ed Ambientale) e costituita da vari apteni tra cui conservanti e profumi presenti nei prodotti per l'igiene personale e principi attivi (antibiotici, corticosteroidi), conservanti ed eccipienti presenti in farmaci topici. Tale serie può essere integrata, sulla base dell'anamnesi, con altri apteni. L'esame rientra tra quelli di II livello.

Test per valutare la sensibilizzazione da contatto nei confronti di allergeni ambientali

Esistono numerose prove del ruolo eziologico di allergeni ambientali (dermatofagoidi) nella dermatite atopica. A tal fine è necessario eseguire patch test con preparazioni antigeniche purificate (atopy patch test), che, pur al momento non del tutto standardizzato, rappresenta un utile ausilio diagnostico (esame di II livello). Le uniche preparazioni antigeniche standardizzate sono quelle comprendenti gli acari della polvere domestica (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*).

Istopatologia

La biopsia è un esame di II livello da eseguire quando sussistono problemi di diagnosi differenziale. Con essa si possono caratterizzare le lesioni acute e croniche e la situazione dermica perilesionale. Lesioni cutanee in fase acuta (con eritema, edema e vescicolazione): il quadro istologico è caratterizzato da un'iperplasia epidermica psoriasiforme con edema intercellulare e formazione di vescicole intraepidermiche. Vi è anche un infiltrato intraepidermico di linfociti. Nel derma è presente un infiltrato di linfociti e macrofagi intorno ai vasi più superficiali. Rari i granulociti neutrofili ed eosinofili; assenti le plasmacellule; mastociti degranulati possono talvolta essere rilevati nel derma superficiale. Le venule postcapillari mostrano un'ipertrofia endoteliale senza segni di necrosi. Lesioni cutanee in fase cronica (lichenificate): l'iperplasia epidermica psoriasiforme è più accentuata ed è accompagnata da ipercheratosi con modeste alterazioni discheratosiche. Nell'epidermide le cellule di Langerhans sono aumentate. L'infiltrato intraepidermico è molto modesto, mentre particolarmente accentuato è l'infiltrato perivascolare (venule superficiali) e intervascolare costituito da cellule mononucleate (linfociti e macrofagi) e da numerosi mastociti che non presentano fenomeni di degranulazione. Sono più accentuati i fenomeni di ipertrofia endoteliale delle venule del derma superficiale e sono evidenti alterazioni delle terminazioni nervose cutanee. Aspetti della cute sana al di fuori delle lesioni: modesta ipercheratosi, modesto edema intercellulare e limitato infiltrato perivascolare dermico di linfociti.

Altre metodiche diagnostiche

Dosaggio delle IgE seriche totali

Il valore clinico del dosaggio delle IgE totali nel siero (RIST, esame di II livello) è stato attualmente ridimensionato per:

- scarsa correlazione tra i livelli di questi anticorpi e la sintomatologia clinica;
- riscontro di livelli elevati in altre patologie non allergiche;
- riscontro di livelli elevati in individui sani.

Dosaggio nel siero della proteina cationica eosinofila (ECP)

Il dosaggio della ECP nel siero può rappresentare un indice di attività della dermatite atopica: è un esame di II livello.

Terapia

Obiettivi:

- educazione del paziente e dei caregivers
- prevenzione dei fattori che esacerbano le poussée di acuzie della DA;
- idratazione della cute;
- farmaci per via topica e sistemica.

Educazione del paziente e dei caregivers

Ha un ruolo fondamentale nel trattamento della dermatite atopica, considerando la complessità della malattia e la sua abituale lunga durata. Alcuni studi multicentrici hanno dimostrato che i pazienti che hanno ricevuto informazioni supplementari sulla malattia mostravano un miglioramento significativamente maggiore rispetto a pazienti per i quali non era stato istituito un programma educativo

Prevenzione dei fattori trigger

Sono da evitare cosmetici, abiti di lana o di fibre sintetiche, occupazioni lavorative o ricreative che esponano a polveri o al maneggio di sostanze chimiche e l'eccessivo lavaggio delle mani. Vanno anche ridotti gli stress emotivi e tutte le condizioni capaci di determinare un'eccessiva temperatura corporea (riducendo la temperatura negli ambienti domestici o l'uso di indumenti pesanti). Inoltre, devono essere identificate ed eliminate le infezioni da stafilococco con l'utilizzo di specifici antibiotici topici risultati particolarmente efficaci come la mupirocina da utilizzarsi anche a livello intranasale. Infine, una corretta prevenzione prevede di evitare il contatto con acari della polvere domestica o l'uso di alimenti e/o farmaci per i quali i tests in vivo sono risultati positivi.

Idratazione della cute

Rappresenta il primo livello fondamentale di terapia topica nella DA (Livello di evidenza 1, Forza di raccomandazione A) Nella dermatite atopica, la pelle ha una perdita eccessiva di acqua transepidermica, per un'alterata funzione di barriera dello strato corneo. La mancanza a livello dello strato corneo dei lipidi intercellulari e la non adeguata proporzione tra i suoi vari componenti (colesterolo, acidi grassi essenziali, ceramidi) induce microfissurazioni, rottura della barriera e quindi flogosi. La modalità più efficiente per ovviarvi è fare bagni tiepidi utilizzando detergenti delicati, non irritanti, a basso contenuto allergenico in varie forme galeniche (syndet, in soluzione acquosa, oli). La durata e la frequenza dei

bagni sono ancora oggetto di discussione (dai 5 ai 20 minuti) mentre l'aggiunta di ipoclorito di sodio (amuchina) sembra efficace nel ridurre i "flare" dovuti alla proliferazione dello stafilococco aureo. L'applicazione quotidiana di creme idratanti ed emollienti dopo il bagno è fondamentale per trattare e prevenire la xerosi cutanea e raccomandata nelle linee guida perché efficace nel prevenire le riacutizzazioni e l'uso degli steroidi topici.

I prodotti emollienti possono essere classificati in base alla loro composizione costituita da differenti proporzioni di agenti emollienti (1° Generazione: vaselina, olio di paraffina, alcoli grassi, polimeri idrofilici (collagene, acido ialuronico, citosani, gel polisaccaridici); 2° Generazione: glicerolo, sorbitolo, idratanti naturali (NMF), urea 5-10%, acido lattico, ammonio lattato; 3° Generazione: lipidi fisiologici, ceramidi, colesterolo, acidi grassi polinsaturi).

La vaselina rappresenta il gold standard di questi prodotti idratanti. Alternative più gradevoli per il prurito sono creme base come Cetaphil, Plastibase, Locobase, Advabase (veicoli degli steroidi topici).

Possono avere un'attività occlusiva (vaselina), di attrazione e contenimento idrico attraverso le proprietà umettanti (acido ialuronico, collagene e altre molecole ad elevato peso molecolare), di miglioramento e mantenimento della integrità della barriera cutanea (idratanti naturali NMF, acido lattico). Gli emollienti contenenti i lipidi fisiologici (3 Generazione) risulterebbero in grado di promuovere la differenziazione epidermica e di correggere il deficit lipidico dei corneociti e pertanto il loro utilizzo, se disponibile, sarebbe preferibile.

Terapia farmacologica

Una metanalisi condotta da Hoare nel 2000 ha dimostrato che dei 47 interventi farmacologici testati in oltre 273 trial randomizzati negli ultimi 30 anni, soltanto 4 hanno dimostrato prove di efficacia:

- corticosteroidi per via topica;
- ciclosporina A per os;
- approcci psicologici;
- terapia con UV

Procedure o terapie da evitare

Non esistono sufficienti prove per eseguire una prevenzione nei confronti degli allergeni durante la gravidanza, per impiegare preparazioni omeopatiche, per eseguire massaggi, per applicare oli o pomate contenenti catrame minerale o per impiegare antistaminici per uso topico. Inoltre, sono da considerare sprovvisti di attività terapeutica le seguenti opzioni:

- evitare l'uso di saponi contenenti enzimi;
- ricorrere all'alimentazione con cibi biologici;
- usare steroidi topici ogni 2 giorni anziché quotidianamente;
- usare combinazioni di steroidi e antibiotici al posto degli steroidi da soli;
- usare additivi antisettici nei saponi o nei prodotti da bagno

Corticosteroidi di uso topico

Riducono l'infiammazione e il prurito e possono avere qualche effetto di riduzione della colonizzazione batterica (stafilococchi e streptococchi) sulla cute. I corticosteroidi di media potenza sono efficaci per 3-7 giorni e possono, quindi, essere applicati in maniera intermittente e in associazione con idratanti. Nelle lesioni croniche sono da preferirsi gli unguenti (per la lichenificazione), mentre nelle forme essudative sono consigliate le creme e le lozioni. Possibili complicazioni locali conseguenti all'uso topico dei cortisonici per più

di 3-4 settimane sono l'atrofia della cute del volto e delle pieghe, la dermatite periorale, i problemi oculari (glaucoma, cataratta); per alcune localizzazioni (volto e aree intertriginose) sono da preferire CCT a bassa potenza. Un possibile effetto sistemico è l'inibizione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.

Inibitori topici della calcineurina

Tacrolimus e pimecrolimus, gli inibitori topici della calcineurina, sono farmaci approvati di recente per il trattamento della dermatite atopica. Il tacrolimus allo 0,03% è approvato per bambini tra i 2 e 15 anni di età; dopo i 15 anni e negli adulti viene utilizzato a concentrazioni dello 0,1%. L'utilizzo del pimecrolimus, che sembra avere un'efficacia leggermente inferiore, è approvato a partire dai 2 anni di età. Tali farmaci possono essere utilizzati come prima scelta in alternativa ai corticosteroidi topici, per minimizzarne gli effetti collaterali a lungo termine, in particolare nelle sedi "sensibili" quali il volto o le pieghe in cui l'utilizzo degli steroidi è solitamente sconsigliato. Recentemente, inoltre, l'utilizzo del tacrolimus topico (mediante due applicazioni la settimana per 12 mesi) è stato dimostrato essere sicuro ed efficace nel trattamento di mantenimento della dermatite atopica, per ridurre le poussées. I più comuni effetti collaterali degli inibitori topici della calcineurina sono bruciore e prurito nelle sedi di applicazione, solitamente di breve durata, che tendono a ridursi e scomparire nelle applicazioni successive. Per migliorare l'adesione alla terapia, occorre comunque informare il paziente della loro possibile insorgenza. Studi recenti hanno escluso il paventato aumento del rischio di tumori cutanei in seguito a un utilizzo a lungo termine di questi farmaci.

Antistaminici

Per uso topico, gli antistaminici non danno beneficio e possono causare sensibilizzazione da contatto e fotosensibilizzazione.

Per uso orale sono efficaci soltanto nella riduzione del prurito nelle forme lievi-moderate. Tuttavia sono utili per il controllo di patologie associate come l'oculorinite allergica e l'orticaria.

Terapie sistemiche

Cortisonici orali

I CS orali possono essere necessari per il controllo a breve termine della DA severa. Il loro uso frequente o a lungo termine va comunque scoraggiato, specialmente nei bambini. Quando usati, devono essere sospesi gradualmente, intensificando contemporaneamente la terapia locale per evitare le riaccensioni "rebound".

Fototerapia

La luce solare può portare beneficio ad alcuni pazienti con DA, ma può anche causare prurito e sudorazione. La fototerapia può migliorare anche notevolmente la DA. In generale, UVA-1 (340 to 400 nm) è usata per le lesioni acute severe, e UVB a banda stretta (311nm) per le lesioni croniche. Le cellule di Langherans epidermiche e gli eosinofili sono le cellule target della fototerapia. Gli effetti variano da persona a persona. Tutti i trattamenti fototerapici hanno un rischio di sviluppo di cancro della pelle.

Farmaci Immunosoppressori

In revisioni sistematiche è stata dimostrata definitivamente la notevole efficacia della ciclosporina nelle forme gravi di DA (3-5 mg/Kg/dì per 3-6 mesi), sia in adulti che bambini,

con circa il 50% di miglioramento dei sintomi. La ciclosporina ha una rapida insorgenza di azione, e può essere usata per cicli brevi di 12 settimane con periodi di interruzione, o per 1-2 anni continuativamente. I pazienti vanno monitorizzati per la possibile tossicità renale e ipertensione arteriosa. Sfortunatamente, alla sospensione si hanno frequentemente recidive.

Nei casi in cui la ciclosporina non è efficace o non indicata sono stati sperimentati con successo altri immunosoppressori come metotrexato, micofenolato e azatioprina.

Interferone

È efficace in circa l'80% dei pazienti con forme gravi di dermatite atopica, ma è molto costoso e la sua interruzione porta alla riaccensione della malattia.

Probiotici

È stato evidenziato un ruolo protettivo dei probiotici quando somministrati nell'ultimo trimestre di gravidanza, durante l'allattamento al seno, o nei bambini piccoli.

Vit D

La Vit D può avere una certa efficacia nel trattamento della DA, come evidenziato in una recente revisione sistematica. Ulteriori studi sono comunque necessari.

Immunoterapia allergene specifica

L'immunoterapia allergene specifica può avere effetti benefici in pazienti selezionati altamente sensibili. Le migliori evidenze provengono da studi che hanno utilizzato immunoterapia per acari della polvere. Non è controindicato eseguirla in pazienti con allergie respiratorie e concomitante DA.

Un giudizio conclusivo tuttavia non è ancora possibile a causa della mancanza di studi controllati e randomizzati con casistiche adeguate.

Farmaci biologici

Una recente metanalisi dei lavori della Letteratura (13 studi, 103 pazienti) non ha evidenziato una significativa efficacia dell'omalizumab nel trattamento della DA.

Va comunque considerato che il dosaggio dell'omalizumab negli studi esaminati variava in modo arbitrario da 150 a 900 mg al mese, e che in molti pazienti con IgE molto elevate (il 75% dei pazienti studiati aveva IgE > 700) risultava quindi inappropriato.

L'utilizzo di altri farmaci biologici (anti-CD 20- Rituximab, anti-IL4 receptor-Pitrakira, anti TNF alfa- Infliximab, anti IL 5- Mepolizumab, anti IL6- Tocilizumab, anti IL 31) è in corso di studio.

Antibiotici

Utili solo nel caso di infezione da stafilococco, di impetiginizzazione, di follicoliti estese e delle rare complicanze infettive extracutanee (come le osteomieliti delle falangi distali). Possono essere proposti, inoltre, in caso di resistenza alla corticoterapia locale. Si utilizzano le cefalosporine di prima e seconda generazione, i macrolidi di ultima generazione, l'amoxicillina protetta da acido clavulanico.

Interferone. È efficace in circa l'80% dei pazienti con forme gravi di dermatite atopica, ma è molto costoso e la sua interruzione porta alla riaccensione della malattia.

Approccio psicologico

Data l'insorgenza in età pediatrica (periodo cruciale per lo sviluppo psicofisico degli individui), l'andamento cronico recidivante, la malattia ha un notevole impatto sulla qualità

della vita dei pazienti e dei genitori. Le lesioni cutanee da grattamento possono disturbare la creazione di relazioni interpersonali, mentre la necessità di continue terapie e di cambiamenti nello stile di vita (riguardanti l'alimentazione o altri aspetti della vita quotidiana) possono determinare disagi nel nucleo familiare (perdita di ore lavorative o di sonno dei genitori). Per questi motivi, un sostegno di tipo psicologico che coinvolga non solo i pazienti, ma anche i loro familiari, può risultare molto utile per accettare la malattia e anche per controllare le manifestazioni cutanee. Potenzialmente utile è, inoltre, una terapia comportamentale e l'insegnamento di tecniche di rilassamento per ridurre l'abitudine al grattamento, che complica le lesioni cutanee.

Bibliografia

- Blattner CM et al. Update: Do probiotics prevent or treat pediatric atopic dermatitis? *Pediatric Allergy and Immunology* 27 (2016) 425–437.
- Braaten LR. Atopic Dermatitis, *Acta Derm-Venereol* 1989 suppl. 144, 5-153.
- Caproni M et al. FoxP3-expressing T regulatory cells in atopic dermatitis lesions. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28: 525-8.
- Caproni M et al. The effects of tacrolimus ointment on regulatory T lymphocytes in atopic dermatitis. *J Clin Immunol* 2006; 26: 370-5.
- Champion RH et al. Atopic dermatitis in Rook A et al. *Textbook of Dermatology*. 5a Oxford: Blackwell, 1992.
- Clark RAF. Cell-mediated and IgE-mediated immune responses in atopic dermatitis. *Editorial Arch Dermatol* 1989; 125: 413.
- Darsow U et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 317-28.
- Di Mauro G et al, Prevention of food and airway allergy: consensus of the Italian Society of Preventive and Social Paediatrics, the Italian Society of Paediatric Allergy and Immunology, and Italian Society of Pediatrics. *World Allergy Organ J*. 2016 Aug 18;9:28.
- Fabbri P et al. La diagnosi di atopìa. *Annali italiani di Dermatologia allergologica clinica e sperimentale* 2008; 62: 79-83.
- Gu H et al. Evaluation of diagnostic criteria for atopic dermatitis. Validity for the criteria of Williams et al in a hospital-based setting. *Br J Dermatol* 2001; 145: 428- 33.
- Huff JC et al. Eczematous dermatitis. In Solomon Lmet al. *Adolescent dermatology*. Philadelphia: WB Saunders, 1978.
- Kim G et al, Vitamin D and atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition* 2016; 1-8.
- Korting G. *Zur Pathogenese des endogen Ekzems*. Stuttgart: Thieme, 1954.
- Lee JH et al, A Comprehensive Review of the Treatment of Atopic Eczema. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016 May; 8(3): 181–19.
- MacKie RM. The immunology of atopic dermatitis. *Clin Exper* 1991; 21: S290.
- Meneghini C et al. La dermatite atopica. *Suppl Boll Derm Ped* 1989.
- Rajka G. *Atopic dermatitis*. London: WB Saunders, 1975.
- Reitamo S et al. A multicentre, randomized, double-blind, controlled study of long-term treatment with 0.1% tacrolimus ointment in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2005; 152: 1282-9.
- Reitamo S et al. A 4-year follow-up study of atopic dermatitis therapy with 0.1% tacrolimus ointment in children and adult patients. *Br J Dermatol* 2008; 159: 942-51.
- Ring J et al Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). Part II *Journal*

- of the European Academy of Dermatology and Venereology JEADV 2012, 26, 1176–1193.
- Sampson HA. Pathogenes of eczema. Review Clin Exper Allergy 1990; 20: 459.
- Schneider L et al, Atopic dermatitis: A practice parameter update 2012 J Allergy Clin Immunol 2013;131:295-9.
- Svensson A. Diagnosis of atopic skin disease based on clinical criteria. Kristianstad: Bohllins Grafiska, 1989.
- Wang HH et al Efficacy of omalizumab in patients with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. J Allergy Clin Immunol. 2016 Jul 14. pii: S0091-6749(16)30615-7.
- Williams HC et al. The UK Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitis Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. Br J Dermatol 1994; 131: 383-96.
- Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis Lancet. 2016 Mar 12;387(10023):1109-2.

Linee guida diagnostiche e terapeutiche per reazioni avverse ad alimenti

Introduzione

L'allergia alimentare (AA) è un problema diffuso a livello mondiale, specialmente nei paesi occidentalizzati. L'incidenza di manifestazioni cliniche allergiche dovute all'ingestione di alimenti, negli ultimi decenni è in aumento.

La prevalenza di AA valutata mediante studio in doppio cieco (DBPCFC) si aggira intorno al 2-8% della popolazione generale, interessando soprattutto i primi anni di vita.

I bambini con AA presentano una tendenza superiore rispetto ai non affetti allo sviluppo di sensibilizzazione verso allergeni inalanti e di manifestazioni allergiche respiratorie.

Al fine di razionalizzare l'uso delle risorse sanitarie e contemporaneamente migliorare la qualità delle prestazioni, è fondamentale precisare il percorso diagnostico che i pazienti con reazioni avverse agli alimenti devono intraprendere (vedi **figura 1**). Esso inizia dal medico o pediatra di famiglia senza competenze specialistiche allergo immunologiche (**livello base**) che, nel caso di sospetta reazione avversa ad alimenti invia il paziente allo specialista con competenze allergo immunologiche per il corretto inquadramento diagnostico. Come affermato anche in altre linee guida, appare importante ricordare che l'intero iter diagnostico di queste patologie deve essere effettuato da un medico specializzato che eseguirà la raccolta dei dati anamnestici e le prove allergologiche cutanee (**livello I**). I tests cutanei costituiscono un rapido metodo di screening delle reazioni IgE mediate; i test cutanei con alimenti hanno un'eccellente sensibilità ed un elevato valore predittivo negativo (>90%) ma una scarsa specificità ed un basso valore predittivo positivo. Quindi una loro positività se non confermata dalla clinica, dal dosaggio di IgE specifiche sieriche, dalla diagnostica molecolare e/o dal test di provocazione orale, non permette di fare diagnosi di certezza di allergia alimentare. L'interpretazione dei risultati dei tests cutanei, fondamentale nell'ambito di questa diagnostica, è da affidare allo specialista e quindi a medico con competenze allergo immunologiche. L'allergologo, ove lo ritenga necessario, invierà il paziente ad altri specialisti (dermatologi, gastroenterologi, eccetera) per gli approfondimenti specifici ed al laboratorio specialistico immuno allergologico per eventuali determinazioni di IgE specifiche per allergeni estrattivi e/o molecolari. In casi di maggiore complessità, il paziente accederà alle unità ospedaliere pediatriche o non, semplici o complesse (**II livello**) dove sarà possibile richiedere anche tests di approfondimento con metodiche diagnostiche quali la ricerca delle IgE sieriche specifiche per i vari allergeni con le modalità recenti della diagnostica molecolare mediante microarray ("molecular based diagnosis" – MBD). Si giunge poi in casi selezionati ai test di scatenamento con alimenti: i test di scatenamento orale rappresentano il "gold standard" per la diagnosi di AA: si eseguono esclusivamente in ambito specialistico ed in strutture ospedaliere ed universitarie che consentano la sicurezza e la corretta gestione di questi test (**III livello**).

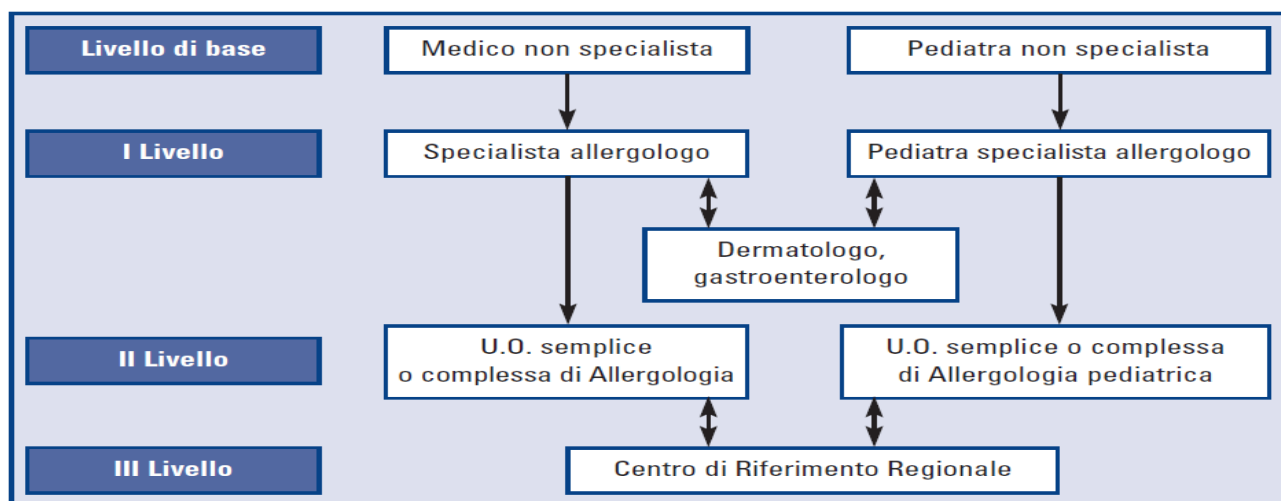


Figura 1. Percorso diagnostico-terapeutico per reazioni avverse agli alimenti.

Definizioni

Sulla base di un consenso della European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) e successivamente ripreso dalla American Gastroenterological Association (AGA), le reazioni avverse agli alimenti possono essere suddivise in tossiche e non tossiche (vedi **tabella 1**).

Le **reazioni tossiche** interessano ogni individuo e sono dipendenti dalla quantità dell'alimento ingerito. Le sostanze tossiche possono essere naturalmente presenti nell'alimento, oppure formarsi in conseguenza della sua manipolazione.

Le **reazioni non tossiche** sono legate alla suscettibilità individuale nei confronti di certi alimenti e sono suddivise in reazioni mediate dal sistema immunitario (AA) e reazioni non mediate dal sistema immunitario (intolleranza alimentare). La AA, a sua volta, è ulteriormente distinguibile nelle forme IgE-mediate e non IgE-mediate. Mentre è ben conosciuto il meccanismo fisiopatologico delle prime, che devono essere prese in particolare considerazione nei casi di AA a esordio acuto, le reazioni non IgE-mediate coinvolgono meccanismi umorali o cellulari ancora non del tutto chiariti. Il sistema immunitario non è, invece, responsabile dei sintomi di intolleranza alimentare, la quale è dovuta a meccanismi enzimatici, farmacologici o sconosciuti.

Epidemiologia

Anche se tutti gli alimenti possono determinare una risposta di tipo IgE, alcuni di essi sono implicati con una maggiore frequenza. Varie condizioni possono influenzare lo sviluppo di una reazione agli alimenti: l'imaturità del sistema immunitario e dei processi digestivi può rendere ragione del fatto che la maggioranza degli episodi di AA avviene in età pediatrica. La distribuzione per fasce d'età delle sensibilizzazioni ad alimenti non è, infatti, omogenea, ma presenta un picco di incidenza nell'età pediatrica. Inoltre, tutte le situazioni in grado di provocare un danno alla mucosa intestinale sono da considerare condizioni favorevoli la sensibilizzazione e la reazione allergica. Anche i processi di conservazione e preparazione degli alimenti possono essere responsabili della formazione di nuovi antigeni o, al contrario dell'inattivazione di allergeni termolabili.

reazioni tossiche	interessano tutti gli individui e sono dipendenti dalla dose (caffeina, allucinogeni, solanina, insetticidi, ecc.)		
reazioni non tossiche	interessano solo alcuni soggetti	a patogenesi immunologica (allergia alimentare)	IgE-mediate non IgE-mediate
		a patogenesi non immunologica (intolleranza alimentare)	enzimatiche (deficit di lattasi, eccetera) farmacologiche (tiramina, caffeina) non definite

Tabella 1. Reazioni avverse agli alimenti.

È stata anche dimostrata una diversa distribuzione del tipo di sensibilizzazione in funzione dell'area geografica e in relazione alle abitudini alimentari (vedi **tabella 2**). In una percentuale variabile di casi e in modo differente per i vari alimenti, è possibile che la tolleranza ad alcuni di questi si acquisisca nel corso degli anni (vedi **tabella 3**).

Infante	Bambino	Adulto
latte soia	latte uovo arachidi soia frumento frutta secca pesce crostacei	pesce crostacei arachidi frutta secca

Tabella 2. Principali allergeni alimentari nelle diverse età.

Cibo	Abituale età d'insorgenza	Possibili reazioni crociate	Abituale età di guarigione
albume	6-24 mesi	uova di vari volatili	7 anni (75% dei casi)
latte di mucca	6-12 mesi	latte di ovini e bufala	5 anni (76% dei casi)
arachidi	6-24 mesi	noci e legumi	persistente (si risolve il 20% dei casi a 5 anni)
noci	1-7 anni	altra frutta secca	persistente (si risolve il 9% dei casi a 5 anni)
semi di sesamo	6-36 mesi	forse noci	persistente (si risolve il 20% dei casi a 7 anni)
pesce	tarda infanzia ed età adulta	tonno e pesce spada	persistente
molluschi	età adulta	tutti i tipi	persistente
farine	6-24 mesi	tutte le granaglie contenenti glutine	5 anni (80% dei casi)
soia	6-24 mesi	altri legumi	2 anni (67% dei casi)
kiwi	ogni età	banana, avocado, lattice	non nota
mela, carota e pesca	tarda infanzia ed età adulta	betulla, altri frutti, noci	non nota
da: Lack G 2008.			

Tabella 3. Storia naturale e reattività crociata delle allergie alimentari.

Sintomatologia

La sintomatologia correlata a una reazione avversa agli alimenti è varia. Mentre le reazioni allergiche IgE-mediate hanno generalmente un esordio acuto e possono interessare diversi organi e apparati, quelle cellulo mediate, ad andamento subacuto o cronico, interessano con maggiore prevalenza la cute e l'apparato gastrointestinale (vedi **tabella 4**).

IgE-mediate	Miste	Cellulo mediate
sindrome allergica orale gastroenterite allergica orticaria/angioedema orticaria indotta da esercizio fisico rinocongiuntivite anafilassi generalizzata anafilassi indotta da esercizio fisico	gastroesofagite eosinofila gastroenterite eosinofila dermatite atopica asma bronchiale	enterite da proteine alimentari colite da proteine alimentari proctite da proteine alimentari dermatite erpetiforme emosiderosi polmonare

Tabella 4

Diagnosi

La diagnosi eziologica in caso di reazioni avverse ad alimenti è difficile, per vari motivi:

- un alimento può causare manifestazioni cliniche diverse;
- le manifestazioni cliniche possono insorgere a diversa distanza di tempo dall'ingestione dell'alimento;
- la quantità di alimento ingerito o la concomitante assunzione di altri alimenti o farmaci può condizionare la capacità di indurre reazioni avverse;
- il tipo di conservazione e preparazione può influire sulle capacità dell'alimento di provocare reazioni avverse;
- la reazione può essere dovuta ad additivi o contaminanti presenti negli alimenti e non all'alimento stesso;
- non tutti gli allergeni alimentari impiegati per i test cutanei e in vitro sono ben caratterizzati;
- sono possibili reazioni crociate tra vari alimenti o tra pollini e alimenti;
- per le diete di eliminazione, è richiesto al paziente un elevato livello di collaborazione.

La diagnosi di certezza è, però, un obiettivo importante perché solo con essa si possono evitare pericolose reazioni senza determinare squilibri nutrizionali da diete incongrue. Molte volte il paziente già conosce l'alimento verso cui è allergico, ma può incontrarlo in modo del tutto involontario.

L'iter diagnostico di una reazione avversa agli alimenti inizia con l'esame obiettivo (che in molti casi non aggiunge elementi utili alla diagnosi) e, soprattutto, con la raccolta dell'anamnesi, condotta con particolare accuratezza, circa:

- manifestazione clinica presentata;
- frequenza della manifestazione clinica;
- tempo intercorso tra l'assunzione dell'alimento e la comparsa dei sintomi;
- modalità d'insorgenza e durata della sintomatologia;
- modalità di risoluzione della sintomatologia (spontaneamente o dopo terapia);
- tipo e quantità di alimenti introdotti nelle 24 ore precedenti l'insorgenza del quadro clinico;
- rapporto con l'assunzione di farmaci (antidolorifici, antibiotici, eccetera);
- rapporto con altre patologie (apparato gastroenterico, eccetera);
- rapporto con l'attività fisica dopo il pasto;
- presenza di sintomi analoghi in altri commensali;
- positività dell'anamnesi personale o familiare per allergopatie.

Va inoltre considerato che una reazione avversa ad alimenti deve essere posta in diagnosi differenziale con diverse condizioni morbose, elencate in **tabella 5**.

Sulla base di quanto finora esposto, è, quindi, auspicabile che, di fronte a una manifestazione clinica correlabile a una reazione avversa ad alimenti, il medico di primo intervento segua le indicazioni riportate in **figura 2** a pagina 37.

Se dalla valutazione clinico-anamnestica emergono dati suggestivi, vi è l'indicazione a inviare il paziente a una consulenza allergologica, nell'ambito della quale verranno proseguiti gli accertamenti diagnostici.

Qualora il quadro clinico suggerisca una patologia diversa dalla reazione avversa ad

alimenti, bisognerà istituire le procedure diagnostiche più indicate e solo se esse risultano del tutto negative, va richiesta la consulenza allergologica. Infine, se dalla valutazione clinico-anamnestica non emergono dati sufficienti per un orientamento diagnostico, vanno richiesti alcuni esami di base, elencati in **tabella 6** a pagina 38.

sintomatologia gastrointestinale	ernia iatale stenosi del piloro malattia di Hirschsprung gastroenterite insufficienza epato-pancreatica diverticolosi intestinale malattie infiammatorie croniche dell'intestino neoplasie
sintomatologia cutanea	sindrome orticaria-angioedema (non da cause alimentari) dermatite atopica dermatite herpetiforme di Duhring
anafilassi	da farmaci

Tabella 5. Diagnosi differenziale.

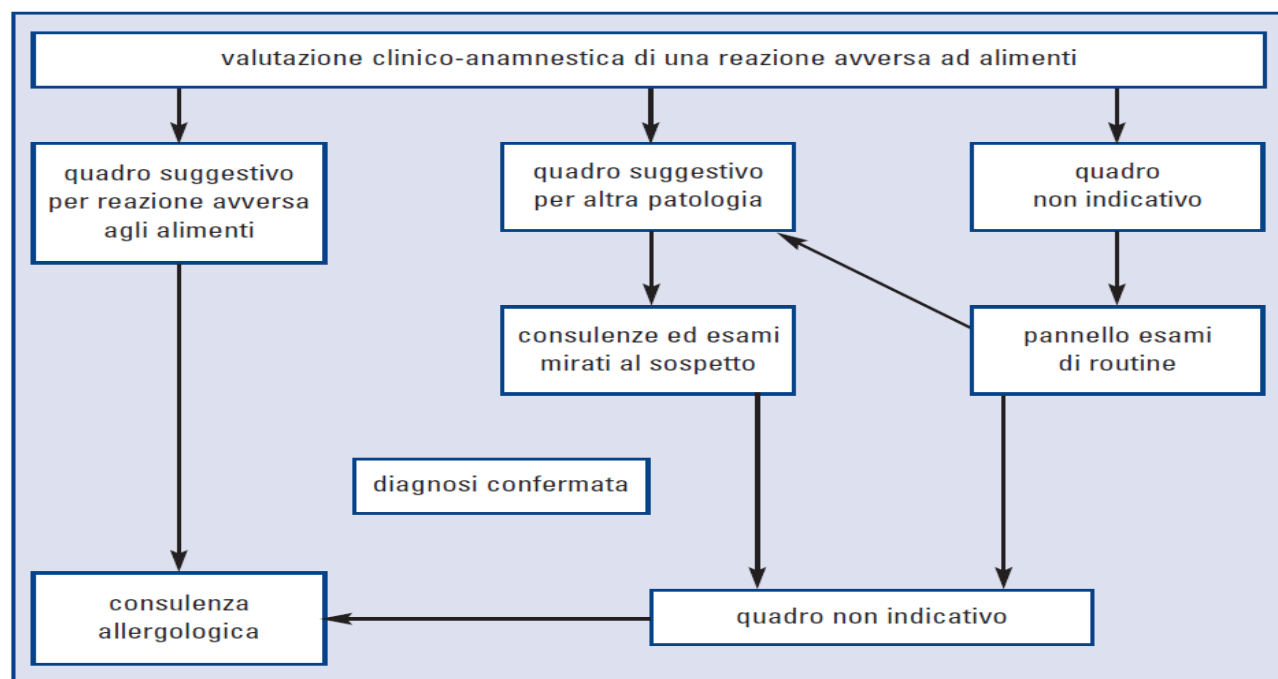


Figura 2. Algoritmo diagnostico.

• emocromo con formula leucocitaria;	• creatinina;
• proteine totali e frazionate;	• esame urine;
• VES;	• esame parassitologico delle feci;
• ALT, AST, γ GT;	• coprocoltura;
• bilirubina;	• ricerca del sangue occulto nelle feci.
• beta 2 microglobulina;	

Tabella 6. Pannello di esami di base.

I passi successivi, da compiere presso un centro allergologico, saranno mirati a identificare il tipo di meccanismo patogenetico più verosimile e gli alimenti responsabili (vedi **figura 3** a pagina 39).

La ricerca delle IgE specifiche per allergeni alimentari e inalanti deve essere effettuata per mezzo di test allergologici cutanei.

In alcuni casi, in modo particolare con gli alimenti vegetali, è utile eseguire dei test cutanei con alimenti freschi (prick+ prick). La ricerca di IgE specifiche è un test invece di secondo livello e deve essere riservata a quei casi in cui i test cutanei siano dubbi o negativi in contraddizione con la storia clinica (A VI).

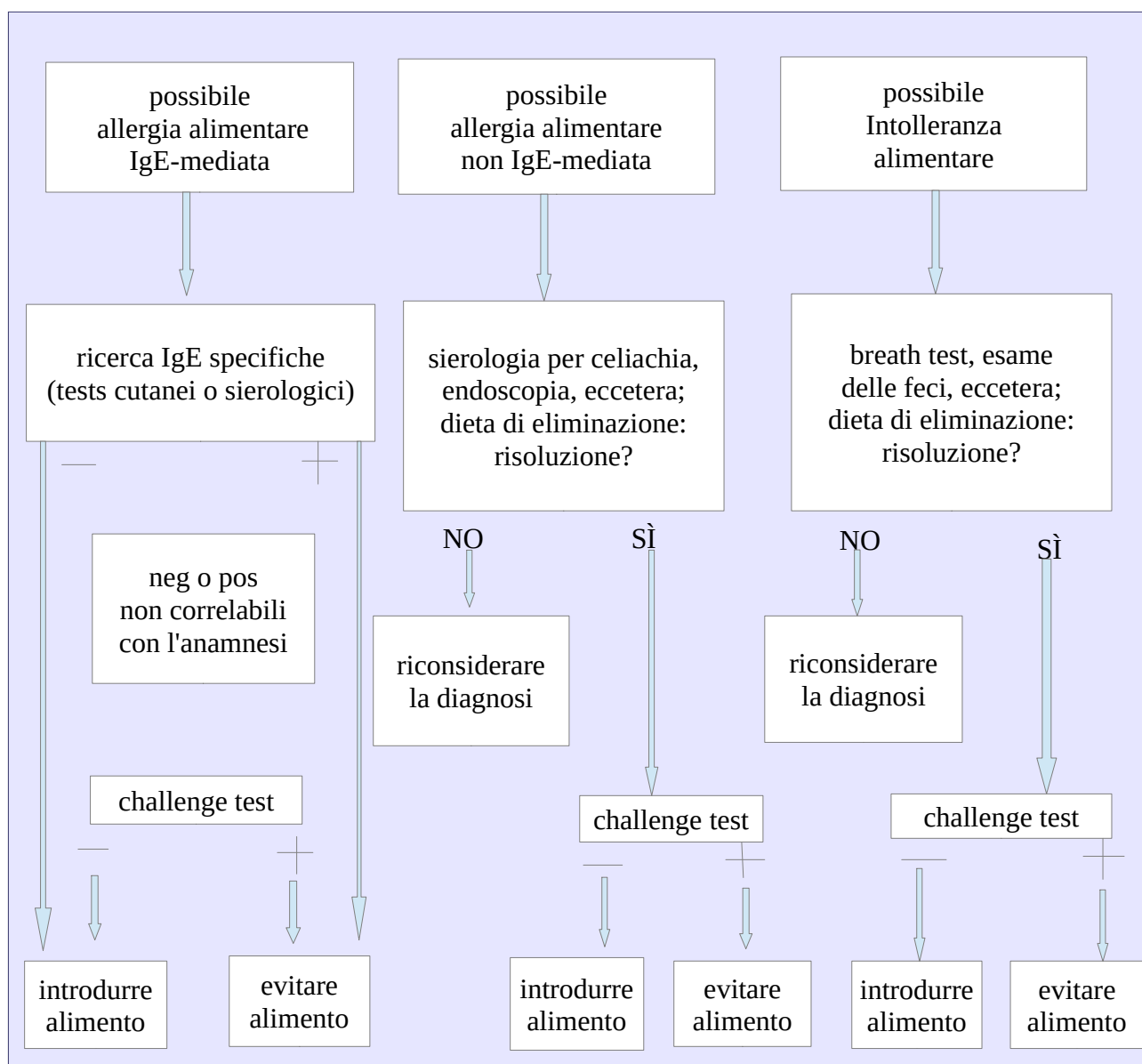


Figura 3. Valutazione specialistica di una reazione avversa ad alimenti.

Ogni procedura diagnostica in vivo deve essere effettuata da personale medico specialista in ambienti dotati di opportuni presidi strumentali e terapeutici atti a contrastare ogni eventuale reazione indesiderata grave.

Test di I livello: Test cutanei allergologici

Le prove allergologiche cutanee (skin prick test) sono utilizzate comunemente dagli specialisti allergologi, allo scopo di identificare la presenza di IgE specifiche per allergeni alimentari e inalanti e si eseguono pungendo con un ago, attraverso una goccia di estratto allergenico, l'epidermide della faccia volare dell'avambraccio del soggetto. In alcuni casi le prove allergologiche possono essere eseguite utilizzando il cosiddetto prick+prick con alimenti freschi, tecnica particolarmente utile in caso di reazione IgE-mediata nei confronti di frutta e verdura. Per contro, i test cutanei intradermici hanno un'alta frequenza di falsi positivi e la possibilità di indurre delle reazioni generalizzate (D VI) e sono altamente sconsigliati.

Poiché le prove allergologiche cutanee rappresentano il primo approccio diagnostico

specifico da parte dello specialista allergologo, quest'ultimo dovrebbe avere a disposizione un pannello minimo di allergeni in grado di coprire la maggior parte delle possibili sensibilizzazioni (**tabella 7**).

Allergeni animali	Allergeni vegetali
latte di mucca	solanacee
latte di capra	pomodoro
albume	umbrellifere
tuorlo	cipolla
carne di bue	aglio
carne di maiale	drupacee
carne di pollo	pesca
pesci	ciliegia
crostacei	albicocca
	mandorle
	noci
	nocciole,
	banana
	kiwi
	frumento
	mais
	legumi
	soia
	arachidi

Tabella 7. Pannello di allergeni alimentari per prove allergologiche cutanee.

Gli skin prick tests nella diagnosi di allergia alimentare hanno un ruolo importante ma non decisivo, a differenza dell'allergia respiratoria dove i tests cutanei sono spesso diagnostici e raramente si deve ricorrere ad ulteriori accertamenti per confermare la diagnosi. Gli allergeni alimentari sono infatti costituiti da più molecole, alcune stabili al calore e alla conservazione e digestione ed altre meno stabili che si degradano con la cottura e conservazione perdendo l'allergenicità. I prick con estratti del commercio contenenti proteine stabili quali caseina del latte vaccino, ovomucoide dell'uovo etc. poiché ben rappresentate nell'estratto, risultano avere un risultato predittivo negativo elevato. I prick con altri alimenti, quali alimenti vegetali ad esempio presentano un valore predittivo negativo basso contenendo molecole termolabili come le profiline. Per questi allergeni può essere utile ricorrere al prick +prick con l'allergene fresco.

Test di II livello: Ricerca IgE totali e specifiche per alimenti

Il dosaggio di IgE totali sieriche può risultare utile nell'inquadramento del soggetto ma solo quando utilizzato unitamente al dosaggio delle IgE specifiche. Il solo dosaggio delle IgE totali non ha alcun valore predittivo nella diagnosi di un'allergia alimentare. Un elevato valore di IgE totali può comportare una falsa positività per IgE specifiche. La ricerca di IgE specifiche nel siero per estratti alimentari si effettua mediante metodi immunometrici (A VI). Si tratta di esami che non consentono di per sé di porre diagnosi di allergia alimentare e diagnosi casuale. È un test di secondo livello da eseguirsi come

approfondimento diagnostico dopo il prick test anche in considerazione del costo maggiore rispetto ai test cutanei. Questo test deve essere obbligatoriamente eseguito nel caso non siano eseguibili i test cutanei per presenza di terapia antistaminica, di lesioni dermatologiche, dermografismo o per la gravità dei sintomi riferiti o nei casi in cui i test cutanei siano dubbi o negativi in contraddizione con la storia clinica. È comunque un test utile per l'inquadramento delle allergie alimentari da parte dello specialista. Infatti le moderne metodiche quantitative con estratti alimentari hanno dimostrato livelli di sensibilità e valore predittivo negativo paragonabili al prick test ma con ottimi livelli di specificità (>90%) e valore predittivo positivo (74-98%) rispetto ai test cutanei. Tutte queste tecniche permettono di evidenziare una sensibilizzazione nei confronti di un determinato alimento, ma, poiché la presenza di IgE non indica necessariamente reazione allergica, diventa fondamentale integrare tali dati con la storia clinica del paziente. Le prove allergologiche cutanee e il dosaggio delle IgE sieriche specifiche rappresentano importanti metodi che aiutano nella definizione di una reazione acuta, escludono alcuni alimenti come causa della medesima e possono determinare se alcuni alimenti sono responsabili di reazioni croniche.

Test diagnostici molecolari

È importante rilevare come sia frequente il contemporaneo riscontro di sensibilizzazioni verso più alimenti e l'esistenza di una documentata reattività crociata tra pollini o altri allergeni inalanti e alimenti, dovuto a molecole allergeniche, principalmente di natura proteica e dotate di elevati livelli di omologia, presenti in alimenti differenti o in alimenti ed altri allergeni inalanti per esempio alimenti vegetali e pollini oppure ad esempio crostacei ed acari. Con l'avvento della diagnostica molecolare ("molecular based diagnosis" –MBD) è possibile conoscere la specifica sensibilizzazione (la molecola genuina) ed i markers di rischio di reazioni gravi e quindi consigliare il comportamento alimentare migliore da seguire, consigliando poi la terapia medica per l'urgenza nei casi di possibili nuove reazioni gravi.

Nella **tabella 8** a pagina 42 sono riportate le principali famiglie di panallergeni, ovvero famiglie allergeniche dotate di elevata omologia responsabili della cosiddetta "plant-food allergy".

Profiline inattivate da calore, processazione industriale e proteolisi; solitamente responsabili di sindrome allergica orale	Bet v 2	–	polline di betulla
	Art v 4	–	polline di artemisia
	Api g 4	–	sedano
	Dau c 4	–	carota
	Pru p 4	–	pesca
	Mal d 4	–	mela
	Hev b 8	–	lattice
PR-10 parzialmente inattivate da calore, processazione industriale e proteolisi; solitamente responsabili di sindrome allergica orale (<i>birch-fruit syndrome</i>) o di sintomatologia sistemica solitamente non grave	Bet v 1	–	polline di betulla
	Pru av 1	–	ciliegia
	Pru ar 1	–	albicocca
	Api g 1	–	sedano
	Pyr c 1	–	pera
LTP (<i>lipid-transfer proteins</i> o PR-14) resistenti a calore, processazione industriale e proteolisi; solitamente responsabili di sintomi sistemici anche gravi	Pru p 3	–	pesca
	Pru av 3	–	ciliegia
	Pru ar 3	–	albicocca
	Mal d 3	–	mela
	Hev b 2	–	lattice
	Art v 3	–	polline di artemisia

Tabella 8. Principali famiglie di panallergeni.

Oltre ai panallergeni del mondo vegetale, responsabili della “plant-food allergy”, illustrati in tab.8, si ricordano brevemente altre famiglie di allergeni alimentari:

- *seed-storage proteins* (es. Ara h 1, 2 e 3 dell’arachide, Cor a 9, 11 e 14 della nocciola, Jug r 1, 2 e 4 della noce, Gly m 5 e 6 della soia): sono allergeni resistenti al calore e alla digestione, presenti in legumi, frutta con guscio e semi, con parziale cross-reattività fra le diverse specie. Sono associati ad alto rischio di reazioni gravi.
- *sieroalbumine* (es. Fel d 2 del gatto, Bos d 6 della mucca): proteine cross-reattive presenti nei mammiferi, responsabili di reazioni allergiche da carne (es. “cat-pork syndrome”) e da latte.
- *parvalbumine* (es. Gad c 1 del merluzzo, Cyp c 1 della carpa): allergeni maggiori del pesce, sono proteine resistenti al calore e alla digestione.
- *tropomiosine* (es. Der p 10 dell’acaro della polvere, Pen a 1 del gamberetto): proteine resistenti al calore e alla digestione, allergeni maggiori dei crostacei, con elevata cross-reattività nel Phylum Artropodi.
- *allergeni dell’uovo*: allergeni dell’albume quali Gal d 1, ovomucoide; Gal d 2, ovalbumina; Gal d 3, ovotransferrina; Gal d 4, lisozima; allergeni del tuorlo quali Gal d 5, livetina. Il principale allergene è l’ovomucoide, proteina termo e pepsino-resistente, marker di possibile grave allergia.
- *allergeni del latte vaccino*: Bos d 4, alfa-lattoalbumina; Bos d 5, beta-lattoglobulina; Bos d 6, sieralbumina; Bos d 8, caseina. Bos d 4-5-6 sono molecole alterate dal calore mentre non lo è Bos d 8 (molecola potenzialmente correlata a reazioni cliniche gravi).
- *galattosio-alfa-1,3-galattosio (alfa-Gal)*: allergene responsabile dell’anafilassi ritardata da carne rossa e gelatine. È un disaccaride resistente ai trattamenti

industriali; venendo assorbito con i lipidi della carne rossa, giunge al circolo ematico attraverso il dotto toracico, scatenando pertanto reazioni ritardate.

Nei soggetti con test allergologici positivi per estratti alimentari (prick test o test di ricerca IgE specifiche sieriche) o alimenti freschi (prick + prick), è quindi possibile effettuare approfondimenti di tipo allergologico molecolare, ricercando IgE specifiche per molecole allergeniche alimentari ricombinanti o naturali purificati ("molecular based diagnosis"-MBD), utilizzando metodiche immunometriche in singolo (tests di secondo livello) o con tecnologia multiplex in microarray (tests di terzo livello) o – per alcune molecole – anche per prick test.

Tali indagini altamente specialistiche sono da eseguire in casi selezionati individuati dallo specialista allergologo ed hanno l'obiettivo di identificare il target molecolare della reazione allergica verso l'alimento.

In altre parole la MBD consente di discriminare fra sensibilizzazione primaria ad allergeni alimentari genuini e sensibilizzazione secondaria da molecole cross-reattive (panallergeni).

Nel singolo alimento sono infatti contenute numerosissime molecole, principalmente di natura proteica, in grado di determinare una risposta allergica nel soggetto predisposto; alcune di esse sono caratteristiche di quello specifico alimento (genuine), altre comuni con altri alimenti (panallergeni). Si deve sottolineare, tuttavia, che solo alcune di queste molecole sono testabili in vitro, anche se il loro numero è in continuo aumento.

A titolo di esempio, nella pesca sono presenti gli allergeni Pru p 1 (da *Prunus persica*) appartenente alla famiglia delle PR-10, Pru p 2 appartenente alla famiglia delle taumatococine, Pru p 3 appartenente alla famiglia delle *lipid transfer proteins* (LTP), Pru p 4 appartenente alla famiglia delle profiline.

Quindi, nel soggetto allergico alla pesca, possiamo avere reazioni clinicamente molto differenti: da reazioni lievi come prurito orale, tipico della sensibilizzazione verso le profiline, a reazioni più gravi – fino allo shock anafilattico – possibili nel caso di sensibilizzazione verso le LTP.

Da questo esempio appare evidente come la conoscenza del profilo di sensibilizzazione molecolare permetta di stabilire il potenziale rischio di reazioni gravi, poiché esso è in gran parte determinato dalle caratteristiche strutturali e dalle funzioni biologiche delle proteine allergeniche oltre che da altri fattori di rischio, come lo sforzo fisico o l'assunzione di farmaci quali gli anti-infiammatori non steroidei (FANS). In particolare le caratteristiche associate a elevato rischio di reazioni severe sono la resistenza al calore (termostabilità) ed alla processazione degli alimenti ed alla digestione gastrica (pepsino-resistenza). Inoltre, la positività delle IgE specifiche per allergeni considerati markers di sensibilizzazione genuina all'alimento incrementa anche l'accuratezza della diagnosi, consentendo di evitare, in casi particolari, (ndr: stesso discorso del Gal d 1, non esiste e questo lo si vede nella pratica quotidiana, equazione tra presenza di SSP o LTP e reazione grave, esiste solo alta probabilità) l'esecuzione dei test di scatenamento.

Da non sottovalutare è l'osservazione che l'utilizzo delle molecole ricombinanti e naturali purificate può essere particolarmente utile nei soggetti nei quali si assiste a false positività in vitro con la diagnostica con estratti, come nel caso di elevati livelli di IgE totali (generalmente > 1000 KU/l) (occorre comunque in questi casi correlare sempre la storia clinica ai risultati dei test cutanei e quindi dei test sierologici anche in MBD) o di IgE specifiche sieriche contro i CCD (determinanti carboidratici cross-reattivi che non provocano una sintomatologia clinica, ma determinano un aumento dei livelli di IgE specifiche sieriche per alimenti di origine animale e vegetale).

In conclusione, la diagnostica molecolare rappresenta la nuova frontiera dell'allergologia. I

costi, la necessità di un aggiornamento continuo sulla lista delle molecole disponibili, sulle loro caratteristiche e il loro impiego e l'interpretazione dei risultati pongono la diagnostica molecolare in un ambito strettamente specialistico.

Test di III livello: Diagnostica molecolare tramite microarray e Test di provocazione orale

Il test di diagnostica molecolare mediante microarray è un test “miniaturizzato”, che consente il rilievo di reattività specifica verso oltre 100 singole molecole allergeniche da inalazione e alimentari contemporaneamente. Questo test può essere utile in casi particolari, nell'ambito di polisensibilizzazioni dove non sia possibile individuare l'alimento causale, consentendo l'individuazione inoltre di molecole potenzialmente in grado di dare reazioni gravi. Inoltre nel polisensibilizzato consente una limitazione delle richieste di dosaggio di IgE specifiche verso allergeni purificati e molecolari per ogni alimento. L'interpretazione è da affidare allo specialista formato in diagnostica molecolare ed è sempre da riferire ai rilievi clinico-anamnestici, oltre che ai test precedentemente eseguiti.

Il test di provocazione orale (TPO) rappresenta il gold standard per la diagnosi di AA e può consentire di stabilire o escludere il ruolo di un particolare alimento nell'ambito di una determinata sintomatologia. Quando i test di primo e secondo livello non sono stati in grado di indicare l'alimento responsabile dei sintomi è possibile effettuare una dieta d'eliminazione prima del TPO. Esistono diverse diete d'eliminazione: mirata, empirica, oligoantigenica, elementare.

La **dieta mirata** si basa sull'esclusione di tutti gli alimenti risultati positivi alle prove cutanee o ai test in vitro. Questo tipo di dieta ottiene una buona collaborazione del paziente ed è facile da seguire (A VI).

Le **diete empiriche** si basano sull'eliminazione di alimenti considerati responsabili dei sintomi prima di eseguire i test diagnostici. Hanno una certa validità nei primi mesi di vita, dove gli alimenti sospetti sono in numero limitato (latte o uovo). Devono essere continuate solo per un periodo limitato di tempo se il sospetto diagnostico non è confermato (A VI).

Le **diete oligoantigeniche** prevedono l'assunzione di pochi alimenti considerati a bassa allergenicità (un carboidrato, un frutto, una carne e olio). Questo tipo di dieta drastica è da riservare ai casi in cui il ruolo dell' AA è dubbio e solo in casi di particolare gravità e non va continuata più di 2-4 settimane.

In caso di miglioramento dei sintomi i cibi vanno reintrodotti gradualmente (uno per volta ogni 7 giorni), annotando su un diario le eventuali recrudescenze (B VI).

Le **diete elementari** si basano sull'esclusivo uso di miscele di aminoacidi; dato l'alto costo e il dubbio beneficio, sono da sconsigliare (E VI).

Una dieta di eliminazione può essere già prescritta sulla base dei soli dati anamnestici in attesa dei risultati delle prove cutanee e dei test in vitro, escludendo gli alimenti ricchi in istamina e di sostanze istamino liberatrici e gli alimenti altamente sospetti. Soltanto dopo che siano disponibili i risultati delle prove cutanee e dei test in vitro è possibile individuare una dieta mirata. Le diete troppo restrittive, oltre a essere poco praticabili per tempi superiori a 2-4 settimane, possono indurre squilibri alimentari o indurre il soggetto a assumere di nascosto gli alimenti proibiti: la dieta di esclusione, infatti, richiede un'ottima collaborazione da parte del paziente.

La dieta deve dare un miglioramento clinico significativo entro circa 15 giorni, altrimenti il sospetto diagnostico di AA deve essere riconsiderato.

Nel caso di reazioni moderate non IgE-mediate, una definitiva diagnosi può essere posta solo dopo l'esecuzione di un test di scatenamento durante il quale l'alimento viene reintrodotta in modo graduale.

Una volta individuati gli alimenti responsabili, essi devono essere esclusi dalla dieta e la loro reintroduzione deve essere valutata non prima di 12-24 mesi (a seconda della gravità delle manifestazioni cliniche e dell'età del paziente). Le modalità della reintroduzione (domiciliare o in presenza di un medico) devono essere valutate caso per caso, preferendo l'ambiente ospedaliero nelle forme in cui il quadro clinico era particolarmente grave.

Nei casi dubbi, al fine di stabilire quale alimento o additivo sia responsabile delle manifestazioni cliniche, si può procedere appunto al test di scatenamento o di provocazione, che prevede il reinserimento graduale e programmato di alimenti (freschi o liofilizzati) in soggetti precedentemente sottoposti a dieta d'eliminazione, in cui alla eliminazione degli alimenti medesimi era seguita la scomparsa dei sintomi. Possono essere eseguiti in aperto o in cieco e questi ultimi in singolo o doppio cieco: quelli in doppio cieco (DBPCT) sono considerati i più attendibili. Gli alimenti alla cui reintroduzione seguirà la ricomparsa dei sintomi saranno ritenuti responsabili delle reazioni allergiche. Tali test possono indurre reazioni potenzialmente pericolose e quindi sono da eseguirsi con estrema precauzione sotto diretto controllo medico e, di regola mai al di fuori dell'ambiente ospedaliero. Episodi recenti o gravi di anafilassi rappresentano una controindicazione all'esecuzione di un test di scatenamento. La frequenza di falsi negativi in corso di un test di scatenamento in doppio cieco si aggira intorno al 3% per cui in questo caso, prima di dare una risposta negativa è bene fare assumere in discreta quantità, in aperto, l'alimento in studio.

Né le diete di eliminazione né gli eventuali test di scatenamento forniscono indicazioni sulla natura allergica o meno della reazione avversa all'alimento; d'altro canto sono gli unici metodi per poter provare una allergia alimentare non IgE-mediata o un'intolleranza alimentare (A VI).

Test di IV livello: test di attivazione dei basofili (BAT).

Il test di attivazione dei basofili (BAT) può essere utilizzato come indagine in vitro di IV livello per lo studio delle reazioni allergiche IgE e non IgE mediate. È un test in citofluorimetria che prevede, dopo l'incubazione del sangue del paziente con l'allergene, lo studio del fenotipo di membrana dei basofili attivati. L'utilizzo del BAT è vantaggioso dal punto di vista clinico e rappresenta un utile strumento complementare alla diagnostica in vivo ed in vitro delle reazioni allergiche IgE mediate da alimenti come dimostrato per latte, uovo, grano, arachide ed anche nelle reazioni in cui non c'è presenza di IgE specifiche ma attivazione dei basofili come ad esempio per i solfiti e per la carne di manzo. La metodica presenta alcune criticità che non la rendono ancora un test di routine.

Test non attendibili

Esistono diversi test in vitro e in vivo di non provata utilità per la diagnosi di AA.:

Vanno distinti i test non appropriati e i test non validati.

Devono essere considerati **inappropriati** quei test che non apportano alcun elemento utile alla diagnosi di AA, benché siano utili per altre patologie (E VI):

- dosaggio delle IgA-IgM-IgG;
- dosaggio delle IgG specifiche per antigeni alimentari;
- conta degli eosinofili;
- tipizzazione linfocitaria;
- dosaggio delle citochine o di loro recettori.

Tra i test **non validati** mancano di validità scientifica e si basano su procedure che prescindono dalle attuali conoscenze sulla fisiopatologia della reazione allergica (E VI):

- test di citotossicità leucocitaria;
- test elettrodermici;
- test kinesiologici.

Va ribadita con fermezza l'assoluta mancanza di utilità di questi test nella diagnosi delle reazioni avverse agli alimenti.

Terapia

Attualmente non esiste alcuna terapia farmacologica efficace per il trattamento dell'allergia alimentare. Il trattamento generalmente accettato per le allergie alimentari è l'attenta **eliminazione dalla dieta dell'alimento responsabile** (A VI), facendo particolare attenzione a quei prodotti che possono celare l'alimento anche in quantità minime. Questa procedura può risultare semplice quando l'alimento viene incontrato raramente e non possiede un elevato valore nutrizionale. Diventa più complessa se l'alimento in questione è molto comune e presenta un elevato valore nutrizionale. L'interferenza con la normale vita di relazione sociale rappresenta senza dubbio un altro inconveniente di questo tipo di dieta: in considerazione di queste difficoltà, tali diete non devono essere prescritte in modo indiscriminato, ma solo dopo un'attenta valutazione del quadro clinico.

Tra i presidi farmacologici sintomatici, gli **antistaminici** possono ridurre il prurito in caso di sindrome allergica orale o orticaria/angioedema non grave (A VI).

I **corticosteroidi** per via orale sono generalmente efficaci nel trattamento sia delle forme IgE-mediate sia di quelle non IgE-mediate, ma gli effetti collaterali sono talvolta inaccettabili (A VI).

Alcuni studi hanno suggerito l'uso di **cromoni** nelle forme di allergia alimentare IgE-mediate e nella gastroenterite eosinofila, ma studi controllati hanno evidenziato una totale mancanza di efficacia (D III).

In alcuni casi, come in corso di anafilassi generalizzata con interessamento dell'apparato cardiovascolare e respiratorio, la gravità del quadro clinico richiede un trattamento mirato al mantenimento delle funzioni vitali. In questa evenienza il farmaco di prima scelta è l'**adrenalina**, meglio assorbita se iniettata per via intramuscolare invece che per via sottocutanea (A VI). Dispositivi per l'autoiniezione di adrenalina predosata permettono un pronto intervento direttamente da parte del paziente, il quale, comunque, deve essere istruito sulla necessità di avvertire un familiare, porsi supino con le gambe alzate, chiamare subito il 118 che deve prontamente intervenire.

Per l'allergia alimentare è stata provata anche l'**immunoterapia specifica**. Alcuni lavori hanno riscontrato, con essa, un lieve aumento della quantità di alimento tollerata, ma la frequenza degli effetti indesiderati era talmente elevata da rendere tale procedura inaccettabile per la comune pratica clinica (E VI).

In età pediatrica, in base ai risultati attualmente disponibili, è possibile concludere che la "oral immunotherapy" per alimenti (in particolare latte e uovo), dopo avere ottenuto il consenso informato, può essere praticata in centri altamente specialistici e sotto stretta supervisione medica (evidenza II A).

Prevenzione ed educazione

Una recente Consensus di 3 società pediatriche evidenzia che nonostante i dati in letteratura siano controversi, malgrado non sia stato dimostrato un univoco effetto protettivo dell'allattamento al seno nei confronti della malattia allergica, un allattamento al seno esclusivo, per possibilmente 6 mesi, dovrebbe essere promosso per i noti e riconosciuti effetti benefici nutrizionali e immunologici. Inoltre è raccomandata l'introduzione di "complementary foods" non prima del 4° mese compiuto e, possibilmente, a 6 mesi di vita, indipendentemente dalla modalità di allattamento e dal rischio atopico e una volta iniziata l'introduzione di "complementary foods" non è raccomandato, per i bambini a rischio allergico (bambino con almeno un genitore o un fratello affetto da patologia atopica), introdurre i cibi potenzialmente allergizzanti secondo modalità diverse rispetto ai bambini non a rischio. Inoltre, sempre in questo documento, si afferma come l'attenta analisi delle evidenze e la valutazione costi/benefici non consentono di individuare una sicura efficacia preventiva delle formule parzialmente ed estesamente idrolizzate sulle comparsa delle malattie.

L'AA ha implicazioni sociali di vario tipo, nonché problemi psicologici, specialmente nel piccolo paziente.

Il bambino con AA ha gli stessi bisogni e desideri dei coetanei e le famiglie si trovano a volte incapaci di reagire alla malattia: un'informazione non corretta da parte dei mezzi di comunicazione e spesso confusa e contraddittoria anche da parte dei medici, fa sì che la madre del piccolo paziente possa sviluppare sensi di colpa, in quanto prima responsabile dell'alimentazione del figlio. Anche l'assenza di sonno tipica delle famiglie con un bambino affetto da dermatite atopica e AA può diminuire la capacità di resistenza della famiglia. Le famiglie con bambino affetto da AA devono essere educate, piuttosto che a restringere soltanto la dieta, a variarla, con il sussidio di libri di ricette, opuscoli, colloqui con dietiste e con personale sanitario esperto sui bisogni nutrizionali del bambino evitando in tal modo pericolosi squilibri nutrizionali dannosi per una ottimale crescita del bambino.

Vanno inoltre stimolati l'inserimento del bambino tra i compagni, il gioco e l'attività fisica in modo da non permetterne l'isolamento.

Bibliografia

- Asero R. In patients with LTP syndrome food-specific IgE show a predictable hierarchical order. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2014;46:142–6.
- Ballmer-Weber BK. Food allergy in adolescence and adulthood. *Chem Immunol Allergy.* 2015;101:51–8.
- Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *NutrRes.* 2011;31:61–75.
- Cagnani CE, et al. A WAO–ARIA–GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J.* 2013;6:17.
- Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, Baena-Melioli G, Spenser C, Reggiardo G, Passalacqua G, Compalati E, Rogkakou A, Riccio AM, Di Leo E, Nettis E, Canonica GW. Allergenius, an expert system for the interpretation of allergy microarray results. *World Allergy Organ J.* 2014;7(1):15.
- Franxman TJ, Howe L, Teich E, Greenhawt MJ. Oral food challenge and food allergy quality of life in caregivers of children with food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3:50–6.

- Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:291–307.
- Garcia-Ortega P., Scorza E., teniente A. Basophil activation test in the diagnosis of sulphite-induced immediate urticaria *Clin exp allergy* 2010; 40:688.
- Hoffmann HJ., Santos AF, Mayorga C., Nopp A., Eberlein B., Ferrer M., Rouzaire P., Ebo DG., Sabato V., Sanz ML., Pecaric-Petkovic T., Patil SU., Hausmann OV., Shreffler WG., Korosec P., Knol EF. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring allergic disease *Allergy* 2015 Nov 70 (11): 1393-405.
- Kim JH, An S., Kim JE. Et al. Beef-induced anaphylaxis confirmed by the basophil activation test *Allergy Asthma Immunol Res* 2010;2:206-8.
- Macchia D., Capretti S., Cecchi L., et al Position statement: diagnostica in vivo e in vitro nell'adulto delle allergie alimentari IgE mediate *It J Allergy Clin Immunol* 2011;21:57-72.
- Macchia D, Melioli G, Pravettoni V, Nucera E, Piantanida M. et al., Guidelines for the use and interpretation of diagnostic methods in adult food allergy. *Clin Mol Allergy* 2015, 13: 27.
- Niggeman B. Unproven diagnostic procedures in IgE mediated allergic disease *Allergy* 2004;59:86-8.
- Ocmant A., Mulier S., Hanssens L. et al. Basophil activation tests for the diagnosis of food allergy in children *clin Exp allergy* 2009;39:1234-45.
- Sicherer SH. Food allergy: when and how to perform oral food challenges. *Pediatr Allergy Immunol*. 1999;10:226–34.
- Pajno GB, Bernardini R, Terracciano L. et al. Immunoterapia con allergeni (AIT): Consensus della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP) per la pratica clinica in pediatria. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica. Supplemento 4 • 04/2014 • 1-19*.
- Santos AF., Lack G. Basophil activation test: food allergy in a test tube or specialist research tool? *Clin Transl Allergy* 2016 15;6:10.

Linee guida per le reazioni avverse ai farmaci

Epidemiologia

Le reazioni avverse a farmaci (RAF) sono una patologia di importante impatto socio-economico, in costante crescita in tutti i paesi del mondo, anche in relazione al sempre maggior consumo di farmaci; ciononostante, i dati epidemiologici relativi alle RAF di tipo non prevedibile sono scarsi e difficili da interpretare, a causa della difficoltà di fare una precisa diagnosi causale e delle mancate segnalazioni alle autorità sanitarie in tutto il mondo. Pertanto, spesso i dati si riferiscono per lo più alle reazioni avverse di tipo cutaneo, le più agevolmente riferibili all'assunzione di un farmaco.

Si calcola che nei paesi occidentali il 10-15% dei pazienti ospedalizzati vada incontro a reazioni a farmaci per il 6,7% gravi o mortali. I ricoveri al pronto soccorso sono causati in una percentuale che varia dal 3,1 al 6,2% da RAF e vi è un 12% di casi di reazione a mezzi di contrasto iodati. Negli USA sono segnalati decessi da RAF nel 3,2/1.000 pazienti ospedalizzati e in Danimarca 6 morti per milione/anno. Anche nella regione Toscana sono stati riscontrati valori percentuali simili.

Alcuni dati epidemiologici a livello mondiale sono riassunti in **tabella 1**.

Popolazione esaminata	Incidenza di RAF
pazienti ospedalizzati	10-15% di cui 6,7% gravi
reazioni cutanee in pazienti ospedalizzati, sicure o probabili	8% dei soggetti trattati con aminopenicilline 4,7% con altre penicilline 2,8% con cotrimossazolo; 1,9% con cefalosporine 0,69% con FANS 0,21% con analgesici
ricoveri al pronto soccorso	3,1%-6,2% causati da RAF
bambini trattati ambulatorialmente con antibiotici	7,3% dei pazienti
anafilassi acuta da farmaci in Gran Bretagna	1991: 56/milione abitanti/anno 1995: 102/milione abitanti/anno
reazioni a penicillina G settimanale in pazienti con malattia reumatica	0,2% dei pazienti 0,01% delle iniezioni
reazioni a mezzi di contrasto radiografico: casi fatali:	1-3% delle somministrazioni, di cui gravi: - 0.16-12.66% a mezzi ionici - 0,03-3% a mezzi non ionici 1-3/100 milioni di somministrazioni
casi fatali in USA (tutti i tipi di RAF: prevedibili e non prevedibili)	3,2/1.000 pazienti ospedalizzati quarta causa di morte nel 1994
casi fatali in Danimarca	0,3/milione di abitanti/anno
anafilassi in corso di anestesia generale	1/13.000
anafilassi da miorilassanti	1/6.500

Tabella 1. Dati epidemiologici relativi alle RAF.

Proposta di organizzazione delle strutture territoriali per livelli di intervento

Il percorso diagnostico terapeutico regionale per livelli di competenza deve seguire tappe precise (**tabella 2**). Parte dal livello di base, spesso in carico al medico di famiglia o a un medico ospedaliero o a uno specialista ambulatoriale di qualsiasi disciplina. È compito di chi, a questo livello, ha per primo avuto il sospetto diagnostico, raccogliere un'anamnesi accurata, procurare e valutare tutti i documenti sanitari utili a definire la RAF riferita dal paziente, qualora non siano giunte alla personale osservazione del medico, oppure di prescrivere tutti quegli esami ematici e/o strumentali utili a definire meglio l'eziopatogenesi della RAF, qualora questa sia in corso.

Livello di competenza	Medico/Struttura	Prestazioni assicurate
livello di base	medico non specialista in AIC	- anamnesi accurata - esame obiettivo - prescrizione di esami ematici e/o esami strumentali, nel corso della reazione - valutazione dei documenti sanitari (cartella clinica tenuta dal medico di famiglia, cartelle cliniche di ricovero, cartelle anestesiológicas, libretti di vaccinazione, referti di analisi, prove strumentali e prove allergologiche, referti di pronto soccorso, ecc.) - gestione del paziente o invio al livello I o II con relazione scritta
I livello	medico specialista in AIC	- anamnesi allergologica - prove allergologiche "complementari" per inalanti e alimenti
II livello	struttura ospedaliera di AIC specializzata in RAF e aderente alla rete regionale di centri specializzati.	- ricerca di IgE sieriche specifiche per farmaci (qualora disponibili) e dosaggi triptasi sierica - gestione delle reazioni avverse ad anestetici locali - test di tolleranza con farmaco alternativo - educazione del paziente - consulenze ai medici di medicina generale - consulenze ai reparti di degenza
III livello	struttura ospedaliera di Immunologia e Allergologia (Centro Regionale di Riferimento)	- coordinamento della rete regionale dei Centri di I e II livello - organizzazione di corsi di formazione e aggiornamento - aggiornamento periodico dei percorsi diagnostico-terapeutici e dei protocolli regionali - consulenza ai centri di I e II livello - gestione delle RAF in regime ambulatoriale o di ricovero - diagnostica <i>in vitro</i> di II livello

Tabella 2. Percorso diagnostico terapeutico regionale per livelli di competenza.

La maggior parte dei casi dovrà trovare soluzione a questo livello e comunque la totalità di essi dovrà trovare almeno una risposta provvisoria terapeutica immediata. Quando appropriato, il paziente dovrà essere inviato al I o al II livello, con una **relazione scritta** e i referti degli esami eseguiti.

Il **I livello** deve essere garantito dal medico specialista in Allergologia e Immunologia Clinica che raccoglierà la documentazione del paziente, approfondirà i dati anamnestici e provvederà a eseguire i test cutanei “complementari” per allergeni inalanti e alimentari (non per farmaci) per valutare il grado di atopia del soggetto. Sulla base dei dati raccolti invierà il paziente alle strutture di II livello.

Le strutture di **II livello** sono costituite da Unità operative autonome, semplici o complesse, di Allergologia e Immunologia Clinica, ubicate in ambito ospedaliero e inserite in una rete regionale coordinata dal Centro di Riferimento, costituite da specialisti che hanno maturato un’esperienza specifica nel campo delle RAF. Si avvalgono della collaborazione nell’ambito della propria AO o ASL di un laboratorio specialistico di Immunologia e Allergologia, in grado di effettuare la ricerca delle IgE specifiche sieriche, delle IgE totali e della triptasi mastocitaria.

Prestazioni minime assicurate:

- management delle reazioni avverse ad anestetici locali;
- test di tolleranza orale con farmaci alternativi;
- consulenze per i reparti di degenza e per i medici di medicina generale.

Il **III livello** è costituito da una (o più) SOD (Struttura Ospedaliera Dipartimentale) di Allergologia e Immunologia Clinica con compiti di Centro di Riferimento, affiancati da un laboratorio specialistico di Immunologia e Allergologia in grado di effettuare, oltre agli esami eseguiti dal II livello, anche esami immunologici più complessi (per esempio: test di trasformazione linfocitaria [LTT], ricerca di IgE specifiche sieriche su sefariosio), ricerca di anticorpi per farmaci di più recente impiego quali i farmaci biologici) nonché disporre della possibilità di effettuare test sperimentali. Si avvale inoltre della collaborazione, in ambito di presidio ospedaliero, di specialisti in Farmaco-allergologia o in Dermatologia, Pneumologia, Otorinolaringoiatria, Gastroenterologia. I compiti del III livello sono:

- organizzare corsi di formazione e di aggiornamento;
- coordinare la rete regionale dei centri di II livello;
- stilare percorsi diagnostico terapeutici e protocolli regionali e aggiornarli periodicamente;
- fornire consulenze ai centri di II livello;
- assicurare, in regime sia ambulatoriale sia di ricovero, le prestazioni diagnostico terapeutiche nel campo delle RAF a tutti i livelli di complessità, comprese le prove cutanee con antibiotici betalattamici e con altri farmaci di sintesi o biologici.

Le Unità ospedaliere semplici o complesse di Allergologia dovranno interagire fra loro con momenti di aggiornamento e di condivisione di protocolli coordinati da un Centro di Riferimento Regionale; inoltre, ciascuna di esse dovrà condividere percorsi diagnostici interni alle singole realtà ospedaliere con Unità di specialità affini, in modo da creare una rete di competenze diagnostiche e terapeutiche.

RAF: definizione e classificazione

L'Organizzazione mondiale della sanità definisce RAF "tutte le conseguenze non terapeutiche di un farmaco, a eccezione dei fallimenti terapeutici, degli avvelenamenti intenzionali o accidentali, degli errori di somministrazione e dell'abuso".

Le RAF si distinguono in prevedibili e non prevedibili (vedi **tabella 3**).

L'invio allo specialista in AIC di un paziente con effetti collaterali da farmaci è inappropriato: lo specialista allergologo deve, invece, valutare le RAF non prevedibili, che costituiscono circa il 25% di tutte le RAF e, tra queste, in particolare quelle da ipersensibilità (allergiche e non allergiche).

Prevedibili o di tipo "A" (augmented)	Non prevedibili o di tipo "B" (bizarre)
Dose dipendenti, correlate all'azione farmacologica e che si verificano in soggetti normali • effetti collaterali: strettamente correlati all'azione farmacologica principale, il loro manifestarsi dipende dalla grande variabilità della tolleranza individuale (esempi: sonnolenza da antistaminici, emorragia gastroenterica da aspirina); • effetti secondari: conseguenza indiretta della principale azione farmacologica (esempio: candidosi da antibiotici o corticosteroidi); • da sovradosaggio o concentrazione eccessiva del farmaco a livello recettoriale (esempi: morfina ed epatopatie, aminoglicosidici e insufficienza renale); • da interazioni farmacologiche; • correlazioni specifiche farmaco-malattia (esempio rash da ampicillina in corso di mononucleosi infettiva).	Dose indipendenti, non correlate all'azione farmacologica, ma in rapporto con la risposta individuale di soggetti predisposti • da idiosincrasia: da difetti metabolici o deficienze enzimatiche geneticamente determinati, non manifesti in condizioni normali ma che si evidenziano solo dopo l'assunzione di particolari farmaci (esempio: emolisi da primachina e altri farmaci ossidanti in soggetti con deficit di G6PDH) • da intolleranza: da abbassamento della soglia alla normale azione farmacologica del farmaco con un effetto quantitativamente aumentato, ma qualitativamente normale (esempio: tinnitus da chinino o salicilati); • da ipersensibilità: - allergiche: mediate da meccanismi immunologici noti - non allergiche: mimano le reazioni igE-mediate, ma non sono mai stati dimostrati meccanismi immunologici.

Tabella 3. Classificazione delle reazioni avverse a farmaci.

- shock, orticaria-angioedema, broncospasmo, rinocongiuntivite
- esantemi morbilliformi e maculo-papulari
- AGEP (*acute generalized exanthematous pustulosis*) o pustolosi esantematosa acuta generalizzata
- eczema da contatto, eczema generalizzato, reazioni fotoallergiche
- eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, sindrome di Lyell
- eritema fisso da farmaci
- malattia da siero, vasculiti cutanee e viscerali.
- sindrome "da ipersensibilità" o DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*)
- febbre
- epatopatie: epatite acuta, ittero colestatico acuto
- emopatie: anemia emolitica, granulocitopenia, piastrinopenia
- nefropatie: nefrite interstiziale
- pneumopatie: polmonite interstiziale

Tabella 4. Principali quadri clinici attribuibili a RAF.

Quadri clinici

I più comuni quadri clinici attribuibili a RAF sono riassunti nella tabella 4.

Eziopatogenesi

È molto difficile definire l'eziopatogenesi della maggior parte delle RAF, a causa della scarsità dei mezzi diagnostici predittivi validati.

Tradizionalmente, in base al tipo di farmaco in causa ed alla sintomatologia, le RAF non prevedibili o da ipersensibilità vengono classificate in allergiche e non allergiche. Le prime sono mediate da uno o più dei 4 meccanismi immunologici secondo la classificazione di Gell e Coombs (vedi **tabella 5** a pagina 55); le altre mimano le reazioni allergiche, soprattutto quelle IgE-mediate, ma non sono stati dimostrati, se non in rari casi, meccanismi immunologici a carico di alcune classi di farmaci.

Alcune RAF sono suggestive di patogenesi immunologica, ma solo sporadicamente sono stati dimostrati, *in vivo* o *in vitro*, uno o più meccanismi immunologici.

In teoria, qualsiasi farmaco può indurre una reazione immunomediata; tuttavia, le classi di farmaci che provocano più spesso reazioni allergiche clinicamente rilevanti sono: antimicrobici, antiepilettici, antitumorali, eparina, insulina, protamina e farmaci polipeptidici, nonché i mezzi di contrasto radiografico e più recentemente i farmaci biologici.

I farmaci più frequentemente causa di reazioni pseudoallergiche sono i FANS, gli oppiacei, i plasma-expander, gli ACE-inibitori, gli eccipienti contenuti nelle varie preparazioni farmacologiche, la vancomicina e molti altri antibiotici. Viene ipotizzata una liberazione diretta, non immunologica, di istamina e altri mediatori da mastociti e basofili. Recentemente, come sopra accennato, l'introduzione nella terapia di molte patologie immunitarie e oncologiche dei cosiddetti farmaci biologici (come gli anticorpi monoclonali), ha portato alla comparsa di reazioni avverse quali manifestazioni di ipersensibilità immediata e ritardata anche nei confronti di questi preparati.

Percorso diagnostico-terapeutico

Lo scopo del percorso è di:

- individuare, quando possibile, il farmaco responsabile della RAF;
- individuare ed eventualmente testare farmaci alternativi;
- proporre un ventaglio di alternative terapeutiche da impiegare in caso di emergenza.

Il percorso diagnostico delle RAF prevede i seguenti punti:

- anamnesi;
- esame obiettivo;
- test *in vitro*;
- test cutanei;
- test di tolleranza;
- desensibilizzazione;
- prevenzione/educazione del paziente.

Meccanismi immunologici sec. Gell e Coombs	Test immunologici
I tipo, IgE-mediate o immediate: orticaria-angioedema, shock, asma	<i>prick test</i> e intradermoreazioni a lettura immediata; IgE specifiche sieriche; IgE – immunoblot; attivazione dei basofili in citofluorimetria; liberazione di leucotrieni <i>in vitro</i>
II tipo, citolitiche-citotossiche, da IgG o IgM: anemia emolitica da alfametidopa o penicillina; piastrinopenia da chinino, chinidina, paracetamolo, propiltiouracile, sali d'oro e sulfamidici; granulocitopenia da pirazoloni, fenotiazine, tiouracile, sulfamidici e antiepilettici	anticorpi specifici diretti verso il farmaco; test di Coombs
III tipo, da immunocomplessi circolanti, IgG o IgM: malattia da siero eterologo, penicillina, sulfamidici, tiouracile e fenitoina	Anticorpi specifici diretti verso il farmaco; immunocomplessi circolanti; C3, C4, CH50;
IV tipo, cellulo-mediate o ritardate: dermatite da contatto, rash maculo-papulari e morbilliformi, eruzioni bollose	<i>patch test</i> e intradermoreazioni a lettura ritardata; test di trasformazione linfocitaria
altri: autoimmuni: idralazina e procainamide	Autoanticorpi anti-nucleo

Tabella 5. Classificazione delle reazioni allergiche e relativi test immunologici.

Anamnesi

L'anamnesi in caso di RAF acquista un valore fondamentale e spesso è l'unico strumento nelle mani del medico per orientare la sua condotta clinica, per i seguenti motivi:

- estrema variabilità dei quadri clinici anche in relazione alla molteplicità dei meccanismi immunologici sottesi;
- scarsa conoscenza della patogenesi della maggior parte delle RAF;
- inadeguatezza della classificazione di Gell e Coombs nell'inquadrare alcune forme di RAF molto frequenti, come l'esantema, o molto gravi come la sindrome di Lyell o la cosiddetta sindrome da ipersensibilità da antiepilettici;
- scarsità dei mezzi diagnostici *in vivo* e *in vitro*, pochi dei quali sono stati validati da studi controllati su un ampio numero di pazienti.

In caso di RAF l'anamnesi deve essere:

- esauriente
- dettagliata: è utile che lo specialista in AIC chieda preventivamente l'aiuto del medico di medicina generale consegnando al paziente al momento della prenotazione un modulo che verrà compilato congiuntamente da paziente e MMG (vedi **allegato A** a fine capitolo). Se la reazione è avvenuta in età infantile è spesso indispensabile parlare con un genitore;
- documentata: il paziente deve portare tutti i documenti utili a identificare i farmaci somministrati in occasione di una sospetta RAF: fotocopie di cartelle cliniche, fotocopie di cartelle anestesilogiche, referti del pronto soccorso, libretti sanitari, libretti delle vaccinazioni, referti di prove allergologiche, eccetera;
- completa: è utile impiegare un questionario; ogni specialista o centro può elaborarne uno "*ad hoc*" o adottare quello pubblicato dall'ENDA (European Network of Drug Allergy), il gruppo d'interesse sulle reazioni avverse ai farmaci dell'EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) tradotto anche in italiano;
- estesa anche alle più comuni manifestazioni allergiche (asma, rinocongiuntivite, orticaria-angioedema, eczema), eventualmente anche autoimmuni e comprensiva delle più importanti patologie a causa delle quali il paziente ha assunto o dovrà assumere farmaci.

I dati relativi all'episodio o agli episodi di RAF da raccogliere sono riassunti in **tabella 6** a pagina 57.

Esame obiettivo

Qualora il medico assista alla fase acuta della RAF può impiegare il questionario elaborato dall'ENDA, sia per l'esame obiettivo sia per indirizzare la richiesta di esami (A I); più spesso il medico (e ancor meno lo specialista allergologo) non assiste alla fase acuta di una RAF, per cui l'esame obiettivo viene sostituito dall'anamnesi. Per i pazienti è spesso difficile descrivere le caratteristiche morfologiche delle eruzioni cutanee, fondamentali per indirizzare i test allergologici cutanei: per ovviare a questa difficoltà, è utile mostrare al paziente fotografie di varie eruzioni cutanee.

- patologia per la quale è stato assunto il farmaco
- descrizione dei sintomi con momento di comparsa, andamento, durata e trattamento farmacologico
- correlazione temporale con l'assunzione del farmaco o dei farmaci
- lista di tutti i farmaci eventualmente assunti al momento della comparsa dei sintomi, con dosaggio e durata del trattamento
- descrizione di precedenti RAF
- lista dei farmaci assunti senza reazioni avverse sia prima che dopo l'episodio o gli episodi
- circostanze in cui è avvenuto l'episodio, compresi: alimenti assunti, esercizio fisico, esposizione al sole, eccetera

Tabella 6. Dati anamnestici relativi all'episodio o agli episodi di RAF.

Test di laboratorio e test strumentali

Durante la fase acuta di una RAF possono essere utili alcuni esami di laboratorio generali, specialmente quando vi è un interessamento d'organo (**AI**):

- VES, indici di flogosi;
- test di funzionalità epatica;
- azotemia, creatininemia;
- emocromo con formula;
- esame urine;
- radiografia del torace se vi è interessamento polmonare;
- frazioni del complemento, immunocomplessi circolanti;
- anticorpi antinucleo nelle reazioni simil-lupus;
- mediatori liberati da mastociti e basofili, come la triptasi mastocitaria.

I metodi immunologici *in vitro* validati per la diagnosi di allergia a farmaci sono molto limitati, a causa della scarsa conoscenza dei determinanti antigenici di molti farmaci, dei loro metaboliti eventualmente riconosciuti come antigeni o dei neoantigeni che si formano dopo legame con i *carrier* proteici. Altra difficoltà, di tipo tecnico, è quella di legare molecole a basso peso molecolare a un fase solida per la ricerca delle IgE specifiche sieriche: da qui la presenza in commercio, e l'impiego da parte di alcuni laboratori, di test sierologici inattendibili.

IgE specifiche sieriche

I metodi di dosaggio più validati dalla letteratura sono il metodo RIA (RAST) e FEIA (CAP System FEIA Thermofisher).

Questo test, nel campo dell'allergia ai farmaci, è indicato in prima istanza per l'assenza di rischi.

A differenza delle prove cutanee, non subisce interferenza da parte di eventuali farmaci assunti; inoltre ha maggiore specificità e fornisce risultati quantitativi. A vantaggio dei test cutanei ci sono invece la maggiore sensibilità e il minor costo.

I risultati sierologici devono essere sempre interpretati alla luce della storia clinica del paziente e a eventuali test *in vivo*.

Merita menzione la diagnostica *in vitro* per le reazioni a farmaci biologici per i quali la diagnosi si avvale di metodiche varie tecniche (ELISA, RIA, Surface Plasmon Resonance), ognuna delle quali presenta dati a favore e limiti. Il metodo attualmente più utilizzato è il

test ELISA “double antigen bridging assay”, che rappresenta un test di screening per la sua capacità di dosare gli anticorpi anti-farmaco indipendentemente dalla classe di appartenenza (IgG, IgE, IgM, IgA). Sono disponibili, sebbene ancora non validati, presso Centri specializzati di III livello metodiche per la ricerca di anticorpi anti-farmaco biologico di classe IgE.

Test di trasformazione linfocitaria

Detto anche LTT (*lymphocyte transformation test*), viene effettuato coltivando *in vitro* cellule mononucleate di sangue periferico in presenza del farmaco sospetto.

Il LTT viene utilizzato, in selezionati centri di ricerca, per la dimostrazione di alcuni meccanismi patogenetici delle reazioni verso particolari farmaci (antibiotici beta-lattamici, sulfamidici e altri) o a scopo di studio delle reazioni allergiche a farmaci. Il test dimostra maggiore sensibilità nelle reazioni di IV tipo, ma può risultare positivo anche in quelle di I tipo. Si tratta di un test complesso e ancora non validato, che può essere effettuato esclusivamente in casi selezionati ed in Centri di III livello (**B II**). Il test di attivazione dei basofili (BAT) valuta come metodo citofluorimetrico l'espressione di alcuni recettori a seguito di trattamento con farmaci. È utilizzato nella diagnostica delle reazioni immediate (beta-lattamici, chinolonici, inibitori di pompa protonica, steroidi e mezzi di contrasto) presso Centri di III livello ma è ancora molto discussa la sua accuratezza e riproducibilità.

Test cutanei

Indicazioni e controindicazioni

Le manifestazioni cliniche di sospetta RAF per le quali i test cutanei possono avere valore predittivo e quelle per le quali non hanno mai valore predittivo sono riportate in **tabella 7** a pagina 59 (**A I**).

Farmaci da impiegare e predittività

I test cutanei sono validati, e quindi predittivi, per poche classi di farmaci: antibiotici beta-lattamici e sostanze ad alto peso molecolare, in particolare polipeptidi come sieri e vaccini. Per tutti gli altri farmaci, i test cutanei non hanno valore predittivo negativo (se anche negativi, non escludono), ma sono dotati di valore predittivo positivo (se positivi, affermano), purché vengano impiegate concentrazioni sicuramente non irritanti per la cute (**A I**).

Test cutanei a lettura immediata e ritardata

La maggior parte delle RAF di origine allergica sono IgE-mediate e si esprimono in maniera immediata, in quanto compaiono entro un'ora dall'assunzione, oppure cellulo-mediate o ritardate, con manifestazioni dopo un'ora o più. Le prime si manifestano come orticaria-angioedema, shock e più raramente asma e rinocongiuntivite; le seconde come *rash* maculo-papulari, morbilliformi, vescicolari e, probabilmente, bollosi.

Qualora si sospetti una reazione cellulo-mediata si inizia con il *patch test* e si procede quindi con *prick test* e intradermoreazioni; se invece i sintomi sono suggestivi di una reazione IgE-mediata, si eseguono *prick test* e intradermoreazioni a lettura immediata e ritardata. Per le procedure vedi Brockow (**A I**).

A	B
Iniziare con i patch test • esantemi • eritema multiforme • sindrome di Stevens-Johnson • sindrome di Lyell (necrolisi epidemica tossica) • eritema fisso da farmaci • porpora/vasculite leucocitoclastica • eczema da contatto • reazioni fotoallergiche • AGEP (pustolosi esentematosa acuta generalizzata)	• alterazioni ematologiche: anemia emolitica, piastrinopenia, granulocitopenia, coagulazione intravascolare disseminata • alterazioni renali: nefrite interstiziale acuta, glomerulonefrite • alterazioni epatiche: epatite acuta, ittero colestatico acuto • reazioni autoimmuni: simil-lupus, eruzioni pemfigoidi, pneumopatie interstiziali
Iniziare con prick test e intradermoreazioni • orticaria-angioedema • anafilassi • rino-congiuntivite • broncospasmo	

Tabella 7. Manifestazioni cliniche nelle quali i test cutanei possono avere (A) o non avere (B) valore predittivo.

Predittività in relazione ai limiti di tempo

I test cutanei non devono essere effettuati in tempi troppo ravvicinati alla RAF: è opportuno aspettare almeno 3 settimane (**A I**). D'altra parte, il limite di tempo massimo entro il quale le prove cutanee si possono considerare predittive non è determinabile, a causa dell'estrema variabilità da paziente a paziente nella cinetica di scomparsa dei linfociti e/o degli anticorpi specifici, almeno dal punto di vista della capacità diagnostica di identificarli; in generale, tuttavia si raccomanda di non attendere più di 3 mesi. Infatti, si ritiene che a distanza di 5 anni si negativizzi il 40% dei pazienti con test cutanei positivi per beta-lattamici e in particolare il 100% di quelli monopositivi per amoxicillina (**A II**). Questa "evanescenza" della prova di sensibilizzazione a un farmaco è uno dei principali problemi nella gestione delle RAF. Infatti, nel paziente sensibilizzato, i test cutanei si negativizzano col passare del tempo e la prima dose del farmaco può agire da richiamo immunologico, anche senza provocare manifestazioni cliniche: i sintomi possono comparire però a una delle dosi successive.

Sensibilità, specificità e sicurezza dei test cutanei

Sono riassunti in **tabella 8** a pagina 60. Le reazioni sistemiche in corso di test cutanei sono rare, ma non eccezionali. Il *patch test* è sicuro, le reazioni sistemiche sono molto rare e non gravi; per esempio non è mai stata segnalata in letteratura la riattivazione o la comparsa di una necrolisi epidermica tossica in corso di test cutanei (**I A**).

Bisogna ricordare che il *patch test* può, in casi eccezionali, sensibilizzare il paziente (**A I**).

	Sensibilità	Specificità	sicurezza	
<i>prick test</i>	-	+	+	reazioni immediate
Intradermorazione	+	-	-	
<i>patch test</i>	-	+	+	reazioni ritardate

Tabella 8. Sensibilità, specificità e sicurezza dei test cutanei.

Qualora il paziente riferisca una RAF grave, per la quale sia stato ricoverato o sia stato in pericolo di vita, è imperativa un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio. Se viene riferito shock anafilattico, necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, vasculite, anche se è passato molto tempo, occorre domandarsi se il test è necessario, se il farmaco è importante, se sono state prese tutte le precauzioni in caso di reazione sistemica e se sarebbe possibile risolvere una reazione sistemica. Qualora si decida di effettuare test cutanei in questi casi, bisogna iniziare con diluizioni molto alte, anche 1/100.000 e in caso di reazioni ritardate rispettare un adeguato intervallo di tempo tra una diluizione e quella successiva (**A I**).

Si dovrebbe evitare, se non è indispensabile, di sottoporre a test cutanei le donne in gravidanza (**A I**).

Test di tolleranza

Per test di tolleranza (TT) o test di provocazione o "test dose" si intende la somministrazione controllata di un farmaco a scopo diagnostico, effettuata sotto sorveglianza medica.

Il TT viene considerato in letteratura il *gold standard* nella diagnostica delle RAF, anche a causa della scarsa sensibilità di altri mezzi diagnostici come i test cutanei e di laboratorio. Tuttavia, è anche il test più rischioso e deve essere quindi attuato solo quando non vi sono a disposizione altre scelte (vedi algoritmo) (**A I**).

Le principali indicazioni per un TT sono riportate in **tabella 9** a pagina 61 (**A I**):

L'ultima indicazione riportata in tabella comporta ovviamente il rischio maggiore e deve essere oggetto di un'attenta valutazione e quindi:

- il bilancio rischio/beneficio deve essere accettabile;
- il farmaco deve essere sostanzialmente più efficace di altri;
- non vi sono test alternativi oppure i loro risultati non sono conclusivi.

Il TT con il farmaco sospetto deve essere evitato nei casi di reazioni gravi (**A I**).

Un TT negativo non esclude eventuali reazioni avverse in occasione di successive esposizioni, dal momento che in un paziente che, col passare del tempo e in assenza di nuove somministrazioni, si è desensibilizzato, il TT agisce da richiamo immunologico, determinando una RAF in occasione della successiva somministrazione.

Per questo motivo è necessario ripetere i test cutanei, quando predittivi come per i betalattamici, dopo un test di tolleranza (**A I**).

Inoltre, durante il TT possono mancare gli eventuali co-fattori presenti al momento dell'assunzione del farmaco, quali l'ansia in corso di anestesia locale, l'asma latente, l'orticaria cronica, l'allergia alimentare subclinica o un'infezione virale.

La biopsia cutanea (su cute lesionale in corso di RAF o dopo test di tolleranza) con esame istologico ed immunoistochimico per studio dei fenotipi cellulari presenti può rappresentare un ausilio diagnostico.

TT indicato	TT non raccomandato o controindicato
• escludere una reazione allergica in un paziente con storia non suggestiva e sintomi non specifici, per esempio sintomi vaso-vagali in corso di anestesia locale • individuare farmaci sicuri, non correlati farmacologicamente e/o strutturalmente, in un paziente con allergia dimostrata, per esempio antibiotici alternativi in un paziente con allergia a beta-lattamici, anche per rassicurare pazienti ansiosi che non assumerebbero il farmaco senza la prova della tolleranza • escludere la reattività crociata in caso di allergia dimostrata: a una cefalosporina in allergia alla penicillina; un FANS alternativo per l'asma da aspirina • fare diagnosi certa per una storia suggestiva di allergia, ma con test allergologici negativi o non conclusivi o non disponibili, per esempio in un caso di eruzione maculo-papulare da aminopenicillina con test allergologici negativi (valutare rischio/beneficio!)	• eritema fisso a carattere bolloso • AGEF (pustolosi esantematosa acuta generalizzata) • necrolisi epidermica tossica o Sindrome di Lyell • sindrome di Stevens-Johnson • sindrome da "ipersensibilità" con eosinofilia (DRESS) • vasculiti sistemiche • anafilassi grave • malattie autoimmuni da farmaci simil-lupus, pemfigoidi, ecc. • manifestazioni d'organo quali: epatite acuta, ittero colestatico acuto, nefrite interstiziale acuta, glomerulonefrite, polmonite interstiziale, anemia emolitica, piastrinopeni, granulocitopenia • gravidanza • gravi patologie in atto (tranne che per farmaci indispensabili per la vita)

Tabella 9. Indicazioni e controindicazioni al test di tolleranza (TT).

Premedicazione

La premedicazione con corticosteroidi e antistaminici si è dimostrata efficace nel prevenire le reazioni avverse da mezzi di contrasto radiografico nei pazienti a rischio (**A I**), ma non è noto se sia in grado di prevenire le reazioni IgE-mediate.

Descrizioni aneddotiche, di cui alcune recenti che riguardano anche i mezzi di contrasto radiografici, indicano che tale premedicazione può non essere in grado di prevenire reazioni anafilattiche gravi. Secondo alcuni autori, potrebbe anzi mascherare i primi segni della reazione e quindi la pronta interruzione della somministrazione e l'impiego di mezzi terapeutici. La questione rimarrà controversa fino a quando non saranno pubblicati per ogni farmaco studi controllati, molto difficili da accettare eticamente.

Desensibilizzazione

La desensibilizzazione trova indicazione in una patologia che comporta pericolo di vita e per la quale una terapia alternativa efficace non è disponibile. Nella pratica clinica si tratta di un'evenienza eccezionale che deve essere affrontata da specialisti esperti in RAF e in ambiente protetto (**A I**). È invece significativo il ruolo della desensibilizzazione nei confronti dei farmaci biologici, soprattutto quelli impiegati in oncologia, che spesso rappresentano l'unica scelta terapeutica disponibile.

Le modalità ricalcano la desensibilizzazione accelerata con sostanze come gli allergeni inalanti o i veleni di imenotteri, che provocano reazioni IgE-mediate: la procedura di desensibilizzazione è quindi indicata per pazienti con reazioni in cui è dimostrato o ipotizzato un meccanismo IgE-mediato, ma è stata condotta a termine con successo anche in casi di reazioni pseudoallergiche.

La desensibilizzazione deve essere comunque evitata nei casi di reazioni muco-cutanee bollose o ulcerative (suggestive di sindrome di Stevens-Johnson o necrolisi epidermica tossica) ematologiche e renali. È consigliabile una premedicazione con corticosteroidi e antistaminici, anche se, secondo alcuni autori, ciò potrebbe mascherare i sintomi precoci di una reazione grave.

Per iniziare la procedura, possono essere usate sia la via orale sia quella parenterale, ugualmente efficaci nell'indurre la tolleranza clinica. La via orale è senz'altro più sicura, sebbene non sempre disponibile. Le reazioni allergiche immediate di grado lieve si presentano dal 30% all'80% nei pazienti allergici nel caso di desensibilizzazione alla penicillina. Protocolli di desensibilizzazione sono stati pubblicati per penicillina, insulina e diversi altri farmaci, compresi i farmaci biologici.

Infatti, recentemente, anche per i farmaci biologici sono stati proposti protocolli di desensibilizzazione sia rapida (rush) che con procedura standard. Nonostante i casi fatali in corso di desensibilizzazione, l'uso di protocolli molto cauti permette attualmente una percentuale di successo molto alta. Una volta indotto, lo stato di tolleranza deve essere mantenuto con somministrazioni biquotidiane e viene perso dopo 48 ore dall'interruzione della terapia (A I).

Prevenzione/educazione del paziente

A livello di prevenzione secondaria, è opportuno che il paziente con anamnesi di RAF segua alcune semplici regole, che vengono riportate in **tabella 10**.

Riepilogo della gestione del paziente con RAF

- evitare il farmaco colpevole di RAF ed eventuali farmaci correlati strutturalmente o funzionalmente; chiedere al medico gli elenchi con i nomi delle molecole e i nomi commerciali da evitare
- assumere farmaci solo su prescrizione medica e solo in casi di effettiva necessità
- preferire la via orale, in quanto più sicura di quella parenterale e topica
- in caso di dubbio, iniziare a piccole dosi e raggiungere gradualmente la dose terapeutica entro 12-24 ore
- in caso di alto rischio di RAF, evitare beta-bloccanti, che possono aggravare la reazione e diminuire l'efficacia della terapia con adrenalina.
- portare bracciale o medaglia con le indicazioni fornite dal medico
- presentare sempre il referto delle prove allergologiche al medico che prescrive farmaci o in occasione di ricoveri

Tabella 10. Norme precauzionali per i pazienti con anamnesi di RAF.

Si rimanda per la sintesi, all'algoritmo in **figura 1 (A I)**.

Dopo aver escluso RAF prevedibili, idiosincrasiche e da intolleranza propriamente dette (vedi percorso in **tabella 2** a pagina 50), è necessario distinguere tra reazioni allergiche, cioè immunomediate e non allergiche o non immunomediate, in base al tipo di farmaco, ai sintomi riferiti e agli eventuali segni riscontrati all'esame obiettivo ed esami di laboratorio o strumentali effettuati al momento dell'episodio. I dati di farmaco-epidemiologia sono

fondamentali nell'orientare in questo giudizio, poiché forniscono il livello di probabilità che ha ogni farmaco o classe di farmaci di provocare reazioni avverse non prevedibili, di quale tipo e con quali sintomi caratteristici. A questo scopo è molto utile il manuale di Bruinsma. Qualora si sospetti una reazione non immuno-mediata occorre valutare la gravità dei sintomi, l'importanza del farmaco per la patologia in atto e la disponibilità di farmaci alternativi di pari efficacia. In base a questi dati si procede o meno al test di tolleranza con o senza premedicazione. Se la reazione appare immuno-mediato e in particolare di tipo IgE-mediato o cellulo-mediato, i test cutanei trovano indicazione, in quanto predittivi, purché le condizioni del paziente lo permettano.

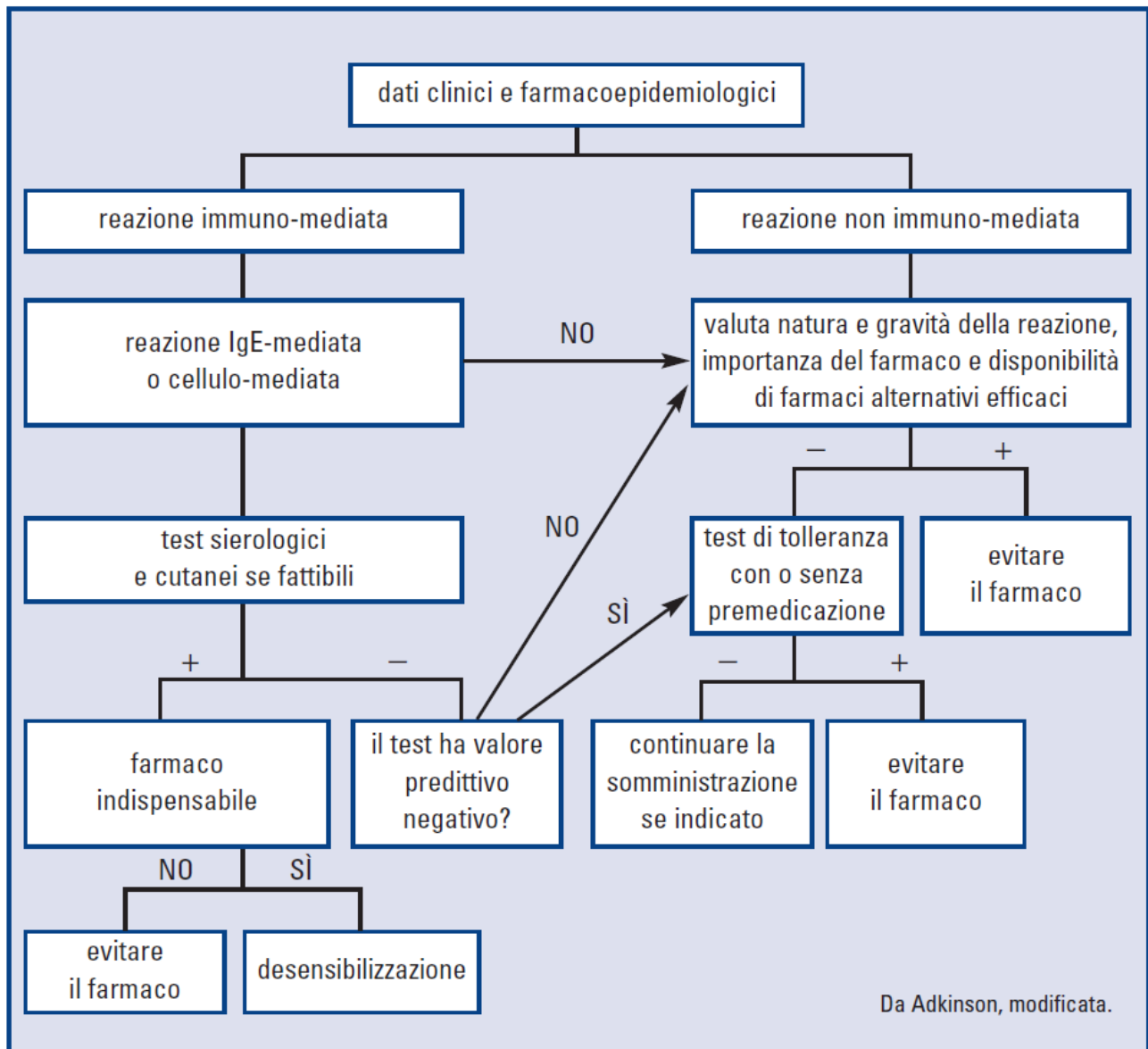


Figura 1A. Reazioni avverse a farmaci: algoritmo diagnostico.

Se i test cutanei sono negativi e se sono dotati di valore predittivo negativo (essenzialmente beta-lattamici e farmaci proteici), se la storia clinica è dubbia oppure suggestiva, ma con reazioni lievi o moderate, occorre procedere comunque a un cauto

test di tolleranza perché, comunque, la sensibilità dei test cutanei è buona, ma non del 100%. Dopo un mese circa dal test di tolleranza è necessario ripetere il test cutaneo, per escludere una risensibilizzazione.

Se invece i test cutanei sono negativi, ma non hanno valore predittivo negativo (la maggior parte dei farmaci) occorre valutare l'opportunità di un test di tolleranza.

I test cutanei positivi sono dotati di un buon valore predittivo positivo (circa 50%) purché le concentrazioni impiegate non siano irritanti (vedi capitolo test cutanei). A questo punto, se il farmaco è indispensabile per la vita del paziente si deve procedere alla desensibilizzazione.

Farmaci maggiormente responsabili di RAF

Antibiotici betalattamici

Possiedono un anello centrale (beta-lattamico) in tensione, altamente instabile, che tende ad aprirsi e a stabilire legami con residui di lisina delle proteine, formando il determinante penicilloile, detto maggiore perché il 95% delle molecole forma questo legame ammidico. Si definiscono determinanti minori le molecole che non vanno incontro ad apertura dell'anello beta-lattamico e che si legano ad altri siti della molecola proteica.

I beta-lattamici mostrano un ampio spettro di determinanti antigenici riconosciuti sia da IgE che da linfociti specifici: il determinante può essere molto piccolo, come il gruppo metilenico di una catena laterale, oppure includere porzioni più grandi, fino all'intera molecola. Da qui la necessità di impiegare nei test *in vivo* e *in vitro* un ampio pannello di reattivi, non limitato al determinante maggiore e alla miscela di determinanti minori, reperibili in commercio, ma esteso ai beta-lattamici come tali, compreso quello imputato (**A I**).

FANS

Condividono l'effetto farmacologico dell'inibizione della ciclossigenasi, responsabile della loro efficacia come anti-infiammatori e analgesici, ma anche delle reazioni avverse: queste si possono distinguere in cinque tipi, riportati anche in **tabella 11** a pagina 65.

Delle seguenti reazioni avverse i primi tre tipi sono correlati all'inibizione della ciclossigenasi:

- reazioni respiratorie (rinorrea, congestione nasale, iniezione congiuntivale, edema periorbitale, broncospasmo anche grave, talora fatale) in pazienti con *ASA-triad* o sindrome di Vidal (asma, poliposi nasale e reazioni avverse a aspirina e altri FANS);
- esacerbazione o riaccensione dei sintomi in pazienti con orticaria-angioedema di tipo cronico: fino al 40% di questi pazienti vanno incontro a reazioni avverse a FANS;
- orticaria e/o angioedema con diverse molecole, anche alla prima assunzione. Si sospetta un meccanismo di inibizione della ciclossigenasi;
- orticaria e/o angioedema e/o shock con una sola molecola. Spesso il paziente assume in seguito un altro FANS, anche a maggior capacità di inibizione della ciclossigenasi, senza reazioni avverse. In questi casi si sospettano reazioni immuno-mediate, dimostrate con maggior frequenza per i pirazoloni e sporadicamente anche per diverse altre molecole;
- reazioni ritardate, soprattutto di tipo cutaneo, come l'eritema fisso, la sindrome di Lyell e di Stevens-Johnson, l'AGEP (pustolosi acuta eritematosa generalizzata), le eruzioni maculo-papulari, ma anche a carico di vari organi (polmoniti, meningite

asettica, nefrite, dermatite da contatto allergica e fotoallergica). In questi casi, si sospetta un meccanismo immunologico di IV tipo.

- Non esistono ad oggi test diagnostici cutanei o *in vitro* dotati di sensibilità accettabile, per quanto riguarda i FANS. L'unico test predittivo è il test di provocazione.
- Nei primi tre dei casi elencati, si consigliano test di tolleranza con FANS che inibiscono in misura minore la ciclossigenasi, come paracetamolo e nimesulide, o che non la inibiscono affatto come l'etoricoxib (**A V**).
- Nei pazienti che hanno reazioni degli ultimi due tipi, oltre ai FANS alternativi, già citati possono essere testati anche altri FANS a maggior potere di inibizione della ciclossigenasi, in quanto questo meccanismo non sembra essere in gioco. Deve inoltre essere escluso un effetto da parte del FANS di slatentizzazione di un'allergia alimentare di grado lieve, altrimenti paucisintomatica o asintomatica.
- Gli analgesici ad azione centrale, come tramadolo, destropropossifene e oppiacei, e gli antiemicranici, come l'associazione caffeina/ergotamina e il sumatriptan e simili, possono essere impiegati con sicurezza.

Tipo	Sintomi	Malattia di base	Reattività crociata	Meccanismo ipotizzato
1	asma/rinite	ASA-triad	sì	Inibizione COX
2	orticaria/angioedema	orticaria cronica	sì	Inibizione COX
3	orticaria/angioedema (più di una molecola)	nessuna	sì	Inibizione COX
4	orticaria/angioedema (una sola molecola)	nessuna	no	Immunologico?
5	vari (ritardati)	nessuna	no	Immunologico?
Da Stevenson, modificata				

Tabella 11. Classificazione delle reazioni avverse a FANS.

Farmaci biologici

La dimostrazione di meccanismi immunologici IgE mediati per alcuni farmaci biologici utilizzati in immuno-reumatologia e oncologia, ha permesso di formulare alcune procedure utili per la diagnosi e prevenzione delle reazioni di ipersensibilità. Si rinvia ai dati della letteratura internazionale per una dettagliata descrizione.

Altri farmaci

Per alcuni altri farmaci o classi di farmaci, riportati in tabella 12, che sono più spesso responsabili di RAF, sono descritti in letteratura criteri di comportamento raccomandati. Si rinvia per questi a testi di allergologia.

antibiotici betalattamici	anestetici locali	streptochinasi
antibiotici non betalattamici	oppiacei	chimopapaina
cotrimossazolo e sulfamidici	ACE-inibitori	ACTH
FANS	antitumorali	sieri immuni
anestetici generali	antiepilettici	proteine umane
miorilassanti	insulina, protamina	ricombinanti
mezzi di contrasto radiografico	vaccini	

Tabella 12. Farmaci che più spesso sono responsabili di RAF e per i quali sono descritti in letteratura criteri di comportamento raccomandati.

Terapia

Oltre alla desensibilizzazione, l'unico reale rimedio consiste nell'evitare l'assunzione di farmaci responsabili della RAF. Per le terapie d'urgenza da intraprendere in corso di reazioni sistemiche da farmaci si rimanda ai test specializzati nel settore.

Allegato A: questionario da compilare da parte del paziente con il medico di medicina generale

Paziente:.....

Prenotato per il giorno alle ore

Notizie da parte del medico curante

1. Il farmaco o i farmaci sospettati di aver provocato reazioni avverse (nomi commerciali):
.....
2. Il farmaco o i farmaci da testare in quanto ritenuti indispensabili:
.....
3. Tutti i farmaci assunti dal paziente **prima** della reazione avversa:
.....
4. Tutti i farmaci assunti dal paziente **dopo** la reazione avversa:
.....

Firmato: Dr.....

Indirizzo e telefono

Bibliografia

- Adkinson NF. Drug allergy. In: Allergy: Principles and Practice. Middleton E. 1998 Mosby
- Barbaud A et al. Relevance of skin tests with drugs in investigating cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 265-268.
- Bircher AJ et al. CAST-ELISA testing for the diagnosis of immediate-type allergic reactions to betalactam antibiotics. *ACI International* 1996; 8: 109-110.
- Brockow K(1), et al. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media - a European multicenter study. *Allergy*. 2009 Feb;64(2):234-
- Brugnolo F et al. Highly Th2-skewed cytokine profile of betalactam-specific T cell from nonatopic subjects with adverse drug reactions. *J Immunology* 1999; 163: 1053-1059.
- De Week AL et al. ENDA (European Network for Drug Allergy). Diagnosis of immediate type beta-lactam allergy in vitro by flow-cytometric basophil activation test and sulfidoleukotriene production: a multicenter study *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19: 91-109.
- Harada S et al. Aspirine enhances the induction of type I allergic symptoms when combined with food and exercise in patients with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Br J Dermatol* 2001; 145: 336-339.
- Maggi E, et al. Acute infusion reactions induced by monoclonal antibody therapy. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011;7(1):55-63.
- Matucci A et al. Partial safety of the new COX-2 inhibitor rofecoxib in NSAIDs high sensitive patients. *Allergy*. 2004; 59: 1133-4.
- Matucci A. et al. Allergological in vitro and in vivo evaluation of patients with hypersensitivity reactions to infliximab. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(6):659-64.
- Nizankowska-Mogilnicka E et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007; 62: 1111-1118.
- Nyfeler B et al. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity. *Clin Exp All* 1997; 27: 175-181.
- Pacor ML et al. Safety of rofecoxib in subjects with a history of adverse cutaneous reactions to aspirin and/or non steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 397-404.
- Pichler WJ. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy* 2006; 61: 912-920.
- Quarantino D et al. Long-term tolerability of nimesulide and acetaminophen in nonsteroidal anti-inflammatory drug-intolerant patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79: 47-50.
- Quiralte J et al. Challenge-based clinical patterns of 223 spanish patients with nonsteroidal anti-inflammatory-drug-induced-reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17: 182-188.
- Rosado Ingelmo A et al. Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Hypersensitivity Reactions to Contrast Media. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016;26(3):144-55
- Schmid DA et al. Hypersensitivity reactions to quinolones *Curr Pharm Des*. 2006; 12: 3313-26.
- Stevenson DD et al. Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 177-80.
- Torres MJ et al. Diagnostic evaluation of patients with non-immediate cutaneous hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy*. 2012 Jul;67(7):929-35.

- Vogel WH. Infusion reactions: diagnosis, assessment, and management. Clin. J. Oncol Nursing 2010; 14: E10-21.
- Vultaggio A, .et al. Hypersensitivity reactions to biological agents. Immunol Allergy Clin North Am. 2014;34 (3):615-32.
- Vultaggio A et al. Influence of total serum IgE levels on the in vitro detection of beta lactams-specific IgE antibodies. Clin Exp Allergy 2009; 39: 838-44.
- Vultaggio A et al. Anti-infliximab IgE and non IgE antibodies and induction of infusion-related severe anaphylactic reactions. Allergy 2010; 65, 657-661.

Linee guida per le reazioni allergiche a veleni degli Imenotteri

Percorso diagnostico terapeutico regionale per livelli di competenza

Il percorso diagnostico-terapeutico individuato su base regionale si articola in tre livelli di competenza (**tabella 1**). Il **livello di base** è costituito dal medico non specialista in Allergologia e Immunologia clinica, che può essere il medico di famiglia o il medico di reparto ospedaliero o uno specialista di altra disciplina; essi selezionano i pazienti da inviare al primo livello, cioè quelli con reazioni a puntura di Imenotteri (api, vespe e calabroni) sistemiche oppure locali, ma estese. Già a questo livello ai pazienti con reazioni sistemiche, quali shock anafilattico, dovrà essere prescritto l'autoiniettore di adrenalina.

Il **I livello** è costituito dallo specialista in Allergologia e Immunologia clinica che aderisce a protocolli e percorsi concordati con il Centro Regionale di Riferimento. Egli provvede a un'accurata anamnesi del paziente, prescrive gli esami iniziali di laboratorio (IgE totali e specifiche per allergeni di Imenotteri, triptasi mastocitaria); prescrive l'autoiniettore di adrenalina in pazienti con reazioni locali estese con esami sierologici positivi e nel caso di reazione sistemiche invia il paziente al II livello.

Il **II livello** è una Unità operativa ospedaliera autonoma, semplice o complessa, di Allergologia e Immunologia clinica, con esperienza clinica specifica nel campo dell'allergia al veleno di imenotteri, affiancata da un laboratorio specialistico di Immunologia e Allergologia in grado di effettuare esami specialistici di secondo livello (IgG specifiche, CAP inibizione, allergeni molecolari etc). In questa struttura vengono eseguite le prove cutanee per i veleni di Imenotteri e viene impostata ed eseguita la vaccinoterapia specifica e il suo monitoraggio nel tempo. La somministrazione della terapia dovrà essere effettuata in ambiente protetto e con il medico anestesista rianimatore reperibile.

Data l'alta specializzazione, questa struttura di II livello svolge le funzioni di un Centro di Riferimento Regionale. Tuttavia, per una corretta gestione di questa patologia, la Commissione ritiene auspicabile che la Regione Toscana provveda a organizzare altre strutture di II livello sul territorio (una per Area vasta) e a nominare ufficialmente un Centro di Riferimento di terzo livello per le allergie a veleni di Imenotteri, che avrà il compito di coordinare la rete degli specialisti di I e II livello, di organizzare corsi di formazione e aggiornamento, di stilare e aggiornare i percorsi diagnostico terapeutici regionali e i conseguenti protocolli.

livello di competenza	medico o struttura	prestazioni
livello base	MMG o medico del DEA	invio al I livello dei pazienti con reazioni sistemiche o locali estese da puntura di Imenotteri. Prescrizione autoiniettore di adrenalina nei pazienti che hanno presentato reazione sistemica grave.
I livello	specialista in AIC	raccolta anamnesi, prescrizione di IgE sieriche per i veleni e triptasi mastocitaria, test cutanei con inalanti e/o alimenti, prescrizione autoiniettore di adrenalina, educazione del paziente; invio al II livello dei pazienti da sottoporre a prove cutanee con i veleni
II livello	UO semplici o complesse di AIC	prove cutanee con veleni, esami <i>in vitro</i> di II livello, vaccinazione, <i>follow-up</i> dei pazienti in trattamento
III livello	Centro di Riferimento Regionale	da nominare da parte della Regione Toscana

Tabella 1. Percorso diagnostico terapeutico regionale

Definizioni

Per reazioni allergiche a punture di imenotteri si intendono quelle manifestazioni locali o sistemiche (fino a fatali) che si verificano in soggetti geneticamente predisposti, dopo l'iniezione di veleno da parte di questi insetti. Appartengono all'ordine degli Imenotteri le famiglie degli Apidi e Vespidi: in Italia particolare importanza rivestono i generi *Apis* e *Bombus* tra gli Apidi, *Vespula* e *Polistes* e la specie *Vespa crabro* tra i Vespidi. La maggior parte delle reazioni avverse di tipo sistemico alla puntura di Imenotteri è di tipo IgE mediata; sono descritte anche reazioni tossiche, dovute all'azione irritante primaria del veleno e altre da meccanismo sconosciuto.

Epidemiologia

In Italia, l'incidenza delle reazioni sistemiche a puntura di imenotteri varia tra 0,6 e 4,4/100.000 abitanti/anno e quella dei casi fatali (comunque sottostimata) intorno al 0,09-0,45/milione di abitanti/anno. I dati epidemiologici sono imprecisi, particolarmente in relazione alla situazione italiana, sia per la mancata denuncia dei casi sia per la rarità degli studi epidemiologici. La sede della puntura non è un fattore di rischio, mentre lo è una età superiore ai 40 anni ed un elevato valore di triptasi. I principali dati disponibili sono presentati in **tabella 2**

fattori di rischio:	• l'atopia non è un fattore di rischio • apicoltori, agricoltori, giardinieri, lavoratori all'aria aperta sono a maggior rischio • la massima prevalenza di reazioni sistemiche (15-45%) è tra gli apicoltori • anche i familiari di apicoltori sono più a rischio
soggetti con reazioni locali estese	rischio del 5% di reazione sistemica alla successiva puntura
soggetti con reazioni sistemiche	rischio del 50% di reazione sistemica alla successiva puntura, con gravità pari o superiore
prevalenza di reazioni sistemiche (in base ad anamnesi e test cutanei)	tra 0,4% e 5%, a seconda della popolazione studiata e al metodo impiegato
prevalenza di reazioni sistemiche rilevate al pronto soccorso in Italia	tra 0,6 e 4,4/100.000 abitanti/anno
casi fatali (sicuramente sottostimati!) USA ed Europa	tra 0,09 e 0,45/milione di abitanti/anno

Tabella 2. Principali dati epidemiologici

Caratteristiche cliniche

Si distinguono reazioni IgE mediate e reazioni tossiche. Le **reazioni IgE-mediate** insorgono dopo pochi minuti o comunque entro un'ora dalla puntura, aumentano rapidamente d'intensità e regrediscono velocemente, specie se trattate con terapia adeguata. Si possono distinguere reazioni locali estese (*large local reaction* LLR) e reazioni sistemiche.

Le reazioni locali estese sono costituite da prurito, edema ed eritema in sede di puntura con diametro superiore a 8 cm e perdurano per almeno 24-48 ore.

Le reazioni sistemiche possono interessare vari organi e apparati con quadri clinici di

diversa gravità, secondo la classificazione di Mueller:

- **I grado, lieve:** orticaria generalizzata, prurito, malessere, ansietà;
- **II grado, moderato:** angioedema, costrizione del torace, nausea, vomito, diarrea, dolore addominale, vertigini;
- **III grado, grave:** dispnea, asma, disfagia, secchezza delle fauci, astenia, stato confusionale, angoscia;
- **IV grado, shock:** ipotensione e collasso, cianosi, incoscienza e incontinenza.

Le reazioni tossiche si distinguono in locali e sistemiche e sono dovute all'azione irritante e tossica del veleno. Le reazioni tossiche sono dose-dipendenti; le reazioni sistemiche si verificano in seguito a numerose punture (più di 50) e possono anche essere fatali. I differenti componenti del veleno, per esempio fosfolipasi, ialuronidasi, mellitina, MCD-peptide e mastoparan c, possono danneggiare la cute, i muscoli, le cellule del sangue, il fegato e il sistema nervoso. Vi è un'aumentata permeabilità vascolare che può portare a deplezione circolatoria e shock irreversibile; i peptidi possono indurre una lisi delle cellule del sangue e dei muscoli, con necrosi tubulare e insufficienza renale.

Nelle reazioni tossiche la morte può avvenire dopo alcuni giorni, mentre nelle reazioni sistemiche gravi IgE-mediate la morte può avvenire dopo alcuni minuti.

Gestione del paziente

Le decisioni diagnostico terapeutiche di fronte al paziente con anamnesi positiva per reazioni allergiche alla puntura di Imenotteri sono schematizzate in **tabella 3**

Paziente	Decisione diagnostico terapeutica
LLR e test diagnostici negativi	Corticosteroidi per os in caso di ripuntura con LLR e ripetere le prove in caso di reazione più grave
LLR e test diagnostici positivi	Corticosteroidi per os in caso di ripuntura con LLR, autoiniettore di adrenalina e ripetere le prove in caso di reazione sistemica
LLR ripetute e/o reazioni sistemiche cutanee (grado I di Mueller) in soggetti a rischio elevato e test positivi	Corticosteroidi per os in caso di ripuntura con LLR, autoiniettore di adrenalina e vaccinazione
Reazioni sistemiche dal II al IV grado di Mueller e test diagnostici positivi	Corticosteroidi per os in caso di ripuntura con LLR, autoiniettore di adrenalina e vaccinazione
Reazioni sistemiche e test negativi	Corticosteroidi per os in caso di ripuntura con LLR e autoiniettore di adrenalina

Tab 3: Percorso diagnostico terapeutico (LLR=reazione locale estesa. N.B: a tutti i pazienti devono essere raccomandate le norme preventive specifiche)

Percorso diagnostico terapeutico

Anamnesi

La storia clinica deve essere sempre intesa a definire quanti più elementi è possibile:

- l'insetto pungitore e le eventuali caratteristiche del nido: di norma quelli sotterranei appartengono al genere *Vespula* (vespa "terragnola"); quelli piccoli presenti sotto le tettoie e le grondaie appartengono al genere *Polistes* (vespa dei nidi di carta), quelli di enormi dimensioni presenti nel tronco di alberi o camini appartengono alla *Vespa crabro* (calabrone); la presenza nelle vicinanze di arnie e il pungiglione rimasto infisso nella cute indirizzano fortemente il sospetto sull'ape; è invece caratteristico dei Vespidi l'infliggere più di una puntura;
- il numero di punture: una reazione sistemica dopo una o poche punture è quasi sicuramente IgE-mediata; una reazione che si verifica in seguito a numerose punture (più di 50) è probabilmente a patogenesi tossica;
- il tempo intercorso tra la puntura e l'inizio dei sintomi: reazioni che insorgono entro 30 minuti sono generalmente IgE-mediate;
- il tipo dei sintomi e il grado della reazione sistemica secondo la classificazione di Mueller;
- il rischio del paziente di una successiva puntura, in relazione all'attività lavorativa e ricreativa;
- le condizioni generali di salute, con particolare attenzione a quelle cardiovascolari, anche in relazione all'eventuale uso di adrenalina: una preesistente terapia con beta-bloccanti può aggravare gli effetti di una puntura e invalidare gli effetti dell'adrenalina e dell'immunoterapia specifica; il trattamento con ACE-inibitori può indurre angioedema come effetto collaterale.

Esami di laboratorio di I livello

Si applicano ai pazienti che hanno presentato una reazione locale estesa oppure una reazione sistemica in seguito a puntura di imenotteri.

IgE totali sieriche specifiche per il veleno di Imenotteri: la ricerca di IgE sieriche è meno sensibile rispetto ai test cutanei, salvo casi particolari, ma più sicura e fornisce indicazioni utili nella successiva effettuazione dei test cutanei e nella scelta del veleno per la vaccinazione. La sensibilità dei test *in vitro* si riduce ulteriormente quando eseguiti a distanza di oltre un anno dall'ultima reazione e in particolare nei pazienti allergici ai Vespidi; infatti il livello delle IgE specifiche sieriche diminuisce in assenza di ulteriori esposizioni al veleno, anche se con una velocità molto diversa da paziente a paziente.

Comunque, il prelievo deve essere effettuato, o ripetuto, dopo 3-4 settimane dalla reazione. Il tasso di IgE totali è importante perché oltre un certo livello possono interferire con il dosaggio delle IgE specifiche.

Triptasi mastocitaria: studi recenti hanno dimostrato la frequente associazione (circa il 30% dei pazienti) di reazioni gravi da punture di Imenotteri ed elevati livelli basali di triptasi mastocitaria. È importante il dosaggio di questo enzima perché, con valori sopra la norma, il paziente deve essere indagato per accertare la presenza di una mastocitosi, che aumenta significativamente il rischio di reazione sistemica grave a punture di Imenotteri.

Valutazione di atopia: mediante anamnesi e prove allergologiche per allergeni inalanti e/o alimenti oppure screening sierologico.

Esami di II livello

Si applicano ai pazienti candidati alla vaccinazione.

Test cutanei: mediante prick e intradermoreazione, costituiscono la principale prova della sensibilizzazione al veleno di Imenotteri. La loro esecuzione deve essere affidata a personale esperto.

I veleni da utilizzare sono quelli di *Apis mellifera*, *Vespula species*, *Polistes dominulus* e *Vespa crabro*.

È inoltre utile avere a disposizione il veleno di *Bombus species*, in quanto sta aumentando il suo utilizzo nella impollinazione nelle serre. In contrasto con l'ape, il bombo può retrarre il pungiglione dopo la puntura e quindi di solito non muore dopo aver punto. Anche se il bombo e l'ape appartengono alla stessa famiglia, diversi studi hanno dimostrato che gli allergeni dei due veleni non sono identici e che il veleno di bombo presenta allergeni esclusivi.

Deve essere comunque precisato che il grado di positività dei test diagnostici, sia cutanei sia sierologici, non è predittivo della gravità della reazione a una nuova puntura.

Esami di laboratorio di II livello:

IgG specifiche. La storia naturale dice che nel soggetto punto le IgG specifiche tendono a elevarsi inizialmente per discendere ai valori di base dopo 6 mesi. Quindi, le IgG specifiche hanno un certo significato diagnostico in quanto possono indicare se il paziente è stato punto di recente e il tipo di Imenottero responsabile. Inoltre, le IgG specifiche sono di impiego routinario nel *follow-up* della vaccinazione.

Inibizione del CAP: è di impiego frequente nella scelta del veleno per la vaccinazione nei pazienti con multipositività. Inoltre può essere utile l'impiego di singoli allergeni ricombinanti che, sebbene presentino una sensibilità a volte inferiore, hanno una specificità più elevata.

IgE specifiche per allergeni ricombinanti: L'allergene non glicosilato rApi m 1, riconosciuto dal 97% dei soggetti allergici all'ape e dal 17% degli allergici alla *Vespula*, è il marcatore specie-specifico ideale per l'allergia al veleno di ape. L'aggiunta dei tests per IgE specifiche verso altri componenti molecolari quali rApi m2 e rApi m5 migliora la specificità diagnostica. Da sottolineare inoltre che Api m10 può essere assente o sottorappresentato negli estratti per immunoterapia per cui nei pazienti con sensibilizzazione a questo componente molecolare l'immunoterapia può essere meno efficace. La ricerca delle IgE specifiche utilizzando una combinazione di più allergeni molecolari per ape permette una migliore individuazione dei pazienti sensibilizzati ad ape. Gli allergeni Ves v 1 e Ves v 5, identificati dal 97% dei soggetti allergici alla *Vespula*, sono i marcatori primari dell'allergia alla *Vespula*. La determinazione delle IgE specifiche per allergeni contenenti N-glicani, quali la bromelina, MUXF3 (epitopo glicosilato della bromelina) identifica la presenza di anticorpi per i CCD (Cross-reactive Carbohydrate Determinants), responsabili di circa il 50% delle doppie positività in vitro per ape e *Vespula*.

Riguardo alle multi positività per *Polistes* e *Vespula*, è necessario ricordare come gli allergeni maggiori (antigene 5) di questi due veleni sono, seppur omologhi, notevolmente distanti a livello filogenetico. Sembra possibile dunque stabilire la reale sensibilizzazione dosando le IgE specifiche verso l'antigene 5 dei due veleni: Ves v 5 e Pol d 5..

Altri esami di impiego meno frequente, di cui alcuni in corso di sperimentazione riguardo alla sensibilità e specificità per i veleni di Imenotteri, sono: immunoblotting, test di attivazione dei basofili (BAT) con utilizzo di marcatori cellulari in citofluorimetria (CD203c e CD63), liberazione di istamina dai basofili, liberazione *in vitro* di leucotrieni.

Esami diagnostici non validati

Il test di provocazione con insetto vivo, in ambiente protetto, a scopo diagnostico, proposto da autori olandesi, non è stato validato a livello di position papers internazionali.

Terapia

Vaccinazione e follow-up

L'efficacia dell'ITS (immunoterapia specifica) con veleno di Imenotteri è stata confermata in numerosi studi e risulta quasi sempre superiore al 90% e comunque con reazioni di gravità minore. Le reazioni avverse in corso di vaccinazione, valutate in un'indagine multicentrica europea su 840 pazienti per un totale di 26.601 dosi, incidono per l'1,9% delle iniezioni durante la fase di incremento della dose e nello 0,5% durante il mantenimento; nella maggior parte dei casi sono lievi e solo un terzo richiede trattamento. L'adrenalina è stata impiegata in sei casi.

Fattori di rischio sono il sesso femminile, il veleno d'ape e il rapido incremento delle dosi. Prima di candidare un paziente alla vaccinazione è necessario valutare la sintomatologia sviluppata dopo la puntura, i fattori di rischio e i risultati dei test diagnostici. Numerosi studi hanno evidenziato che una ITS della durata di almeno 3-5 anni è in grado di proteggere in occasione di nuove punture anche dopo 1-3 anni dall'interruzione.

La dose di mantenimento è somministrata ogni 4-6 settimane; la letteratura è a favore di intervalli di somministrazione più lunghi dopo i primi anni di trattamento; è stato dimostrato che un intervallo di 3-4 mesi è sicuro ed efficace, per cui è una buona opzione riguardo i costi della vaccinazione.

Studi recenti indicano che il rischio di reazione sistemica dopo l'interruzione della vaccinazione è più alto nei pazienti con una storia di reazioni sistemiche gravi pre-trattamento, in quelli che hanno presentato reazioni avverse all'immunoterapia, nei pazienti con titolo elevato di triptasi e trattati con veleno di ape: pertanto, per questi pazienti viene proposta una durata di vaccinazione superiore ai 5 anni. Un recente studio ha dimostrato che non esiste associazione tra uso di ACE inibitori e aumentata frequenza di reazioni sistemiche durante l'immunoterapia.

Terapia sintomatica della reazione acuta

In caso di shock dopo la puntura di uno o pochi insetti, il paziente deve essere trattato e tenuto sotto osservazione per alcune ore; in letteratura sono segnalati casi di shock bifasico.

Quando, però, un paziente è punto da numerosi insetti (>50) contemporaneamente, deve essere tenuto sotto osservazione più a lungo: infatti i sintomi precoci possono essere dovuti ad amine che possono mimare una reazione simil allergica. Perciò il paziente dovrà essere monitorato per alcuni giorni, per valutare i primi sintomi di un'eventuale insufficienza renale che dovrà essere trattata rapidamente. Ai pazienti con test sierologici e/o cutanei positivi che riferiscono reazioni sistemiche o locali estese deve essere prescritto di portare sempre con sé un autoiniettore di adrenalina da impiegare prontamente in caso di precoce comparsa di sintomi gravi, e cioè:

- sospetto edema della glottide (sensazione di costrizione alla base della lingua con difficoltà a deglutire, cambio del tono di voce o difficoltà a respirare);

- sintomi cardiovascolari (disturbi della vista, vertigini, calo pressorio);
- sintomi asmatici (tosse, fischio, difficoltà a respirare);
- sintomi di tipo angioedema viscerale (forti dolori a livello gastrico e/o addominale).

È fondamentale che il paziente venga istruito all'uso dell'autoiniettore.

Prevenzione

Alcune norme di prevenzione secondaria, consigliate ai soggetti che hanno presentato reazioni sistemiche o locali estese, sono riportate in **tabella 4**.

- Non camminare all'aperto a piedi nudi o con sandali.
- Qualora si preveda la presenza di imenotteri indossare cappello, maniche lunghe e pantaloni;
- raccogliere i capelli se lunghi.
- Usare guanti quando si fa giardinaggio o si maneggia spazzatura, cataste di legname o pietre oppure altri materiali in cui gli insetti possono nascondersi o fare il nido.
- Non falciare il prato né potare alberi, siepi o cespugli. Non vendemmiare.
- All'aperto, tenersi lontano dai fiori e da arbusti o alberi fioriti, soprattutto nei giorni caldi e soleggiati.
- Non usare profumi, shampoo o altri cosmetici con profumo di fiori.
- Evitare indumenti con colori sgargianti.
- Usare estrema cautela in aree di picnic, bidoni della spazzatura e altri luoghi in cui il cibo possa attrarre gli insetti (negozi di frutta, pesce).
- Far eliminare i nidi di imenotteri posti in prossimità di casa.
- Non scacciare un insetto insistente, non gesticolare, stare calmi e allontanarsi lentamente.
- Accertarsi di avere sempre con sé e pronto all'uso il kit di emergenza con l'autoiniettore di adrenalina e il cortisone.
- Evitare l'uso di motocicletta, vespa, motorino. Viaggiare in automobile a finestrini chiusi.

Tabella 4. Misure precauzionali per pazienti allergici al veleno di Imenotteri.

Bibliografia

- Arzt L et al. Hymenoptera stings in the head region induce impressive, but not severe sting reactions. *Allergy*. 2016 Jun 27. doi: 10.1111/all.12967. [Epub ahead of print].
- Blaauw PJ et al. The evaluation of the common diagnostic methods of hypersensitivity for bee and yellow jacket venom by means of an in-hospital insect sting J. *Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 556.
- Blank S et al. Api m10, a genuine *A mellifera* venom allergen, is clinically relevant but underrepresented in therapeutic extracts *Allergy* 2011;66:1322-29.
- Bonifazi F et al. EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy* 2005; 60: 1459-70.
- Bucher C et al. Allergy to bumble bee venom. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1: 361.
- Canonica G.W. et al. A WAO-ARIA-GALEN consensus document on molecular based allergy diagnostics *World Allergy Organ J*. 2013;6 (1):17.
- Cortellini G et al. A case of fatal biphasic anaphylaxis secondary to multiple stings: adrenalin and/ora longer observation time could have saved the patient? *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2005;37: 343-4.
- Einarsson R. Monitoring of antibodies in patients on immunotherapy with insect venoms by immunoblotting. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1987; 83: 217.
- Frick M. et al. r Api m3 and rApi m10 improve detection of honey bee sensitization in Hymenoptera venom-allergic patients with double sensitization to honey bee and yellow jacket venom *Allergy* 2015;70:1665-68.
- Golden DBK et al. Insect sting allergy with negative venom skin test responses. *J. Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 897.
- Golden DBK. Insect sting allergy and venom immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96: S16–21.
- Golden DB et al. Venom immunotherapy reduces large local reactions to insect stings. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1371-5.
- Hoffman DR et al. Allergens in hymenoptera venom. XIX. Allergy to *Vespa crabro*, the European hornet. *Int Archs Allergy Appl Imm* 1987; 84: 25-31.
- Hoffmann DR. Hymenoptera venom allergens. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006; 30: 109-28
- Incorvaia C et al. Pattern of IgE response to Yellow Jacket venom allergens in patients undergoing VIT protected or not from stings. *Allergy* 1995; 50: S393.
- Kohler J et al. Component resolution reveals additional major allergens in patients with honey bee venom allergy *J Allergy Clin Immunol* 2014 ;133 :1383-89.
- Mauriello PM et al. Natural history of large local reactions from stinging insects *J. Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 494.
- Mosbech H et al. Side-effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy* 2000; 55: 1005-1010.
- Monsalve RI et al. Component resolved diagnosis of vespoid venom-allergic individuals: phospholipases and antigen 5s are necessary to identify *Vespula* or *Polistes* sensitization. *Allergy* 2012;67:528-36.
- Mueller H. Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J.Asthma Res* 1966; 3: 3.
- Muller UR. Insect sting allergy: clinical picture, diagnosis and treatment. Stuttgart-New York: Gustav Fisher Verlag 1990.
- Muller UR et al. Position paper: Immunotherapy with Hymenoptera venoms. *Allergy* 1993; 48: 37.

- Muller UR. New developments in the diagnosis and treatment of Hymenoptera venom allergy. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 2001; 124: 447.
- Muller UR et al. Hymenoptera venom allergy: analysis of double positivity in honey bee and *Vespa* venom by estimation of IgE antibodies to species-specific major allergens Api m1 and Ves v5. *Allergy* 2009; 64: 543-48.
- Nusslein HG et al. Spontaneous loss of hypersensitivity in patients allergic to bee or wasp stings: detection by venom-induced histamine release. *Ann Allergy* 1985; 54: 516.
- Pereira Santos MC et al. Laboratory diagnosis of Hymenoptera venom allergy: comparative study between specific IgE, western blot and allergen leukocyte stimulation (CAST). *Allergie et immunologie* 2002; 34: 6.
- Platz IJ et al. Hymenoptera-venom-induced upregulation of the basophil activation marker Ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 3 in sensitized individuals. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 126: 335.
- Przybilla B et al. Test diagnostici nell'allergia al veleno degli imenotteri in Allergia al veleno d'insetti: up to date 2000; Ancona 22-23 sett 2000; 29.
- Reisman RE et al. Observations on the aetiology and natural history of stinging insect sensitivity: application of measurements of venom-specific IgE. *Clin Allergy* 1979; 9: 303-311.
- Reisman RE. Natural history of insect sting allergy: relationship of severity symptoms of initial sting anaphylaxis to re-sting reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 33.
- Rueff F et al. Position Paper. The sting challenge test in Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 1996; 51: 216.
- Rueff F. et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase-a study of the EAACI interest group on insect venom hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 1047-54.
- Sainte-Laudy J et al. Diagnosis of venom allergy by flow cytometry. Correlation with clinical history, skin tests, specific IgE, histamine and leukotriene C4 release. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1166-71.
- Severino MG et al. Reazioni da puntura di imenotteri: dati epidemiologici in Toscana. *Atti del 18° Congresso SIAIC*, 1987: 15.
- Severino MG et al. Toxic reactions induced by Hymenoptera venom. *Ethology Ecology Evolution* 1991; 1: 49-50.
- Severino MG et al. Allergia al veleno di *Polistes* europei. *Giorn It Allergol Immunol Clin* 1998; 8: 527.
- Severino MG et al. Polisensibilizzazione a veleno di imenotteri: ruolo della RAST inibizione. *Atti del Simposio Internazionale Allergia al veleno d'insetti: up to date 2000. Ancona 22-23 sett 2000*; 59.
- Severino M et al. European *Polistes* venom allergy. *Allergy* 2001; 56: S37.
- Severino MG et al. Sublingual immunotherapy for large local reactions caused by honeybee sting: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122: 44-8.
- Simioni L et al. Efficacy of venom immunotherapy given every 3 or 4 months: a prospective comparison with the conventional regimen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 110 (2013) 51e54.
- White KM et al. Safety of angiotensin-converting enzyme inhibitors while receiving venom immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 426-3.
- Zerboni R et al. La liberazione di istamina nel monitoraggio della ITS con veleno di imenotteri. *Firenze 8-12 Dicembre 1987. Atti*, pag. 332.
- Zerboni R et al. Rast inhibition (R.I.) in Hymenoptera venom immunotherapy (VIT) Xvth

Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Parigi 10-15/05/1992, pag. 34.

Zerboni R et al. L'immunoterapia specifica con veleno di imenotteri: studio multicentrico sull'efficacia clinica, sicurezza e durata del trattamento Gior It Allergol Immunol Clin 1993; 3: 295.

Zerboni R et al. Diagnosi *in vivo* e *in vitro* dell'ipersensibilità al veleno degli imenotteri. Atti del Meeting Annuale della SIAIC Giardini Naxos 23/5/1996, p 53.

Zerboni R et al. The many faces of diagnosis: combined use of skin testing and RAST inhibition in patients allergic to Hymenoptera venom. Int J Immunopathol Pharmacol 1997; 10: 169.

Zollner TM et al. The Western blot is a highly sensitive and efficient technique in diagnosing allergy to wasp venom. Clinical and Experimental Allergy 2001; 31: 1754.