



## Perché e come esprimere il Consenso Informato in Allergologia Pediatrica

Giampaolo Ricci<sup>1</sup>  
Irene Berti<sup>2</sup>  
Francesco Macri<sup>3</sup>  
Andrea Minarini<sup>4</sup>  
Umberto Pelosi<sup>5</sup>  
Roberto Bernardini<sup>6</sup>  
e Direttivo SIAIP 2014

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna; <sup>2</sup>UCO Pediatria, IRCCS Burlo Garofalo, Trieste; <sup>3</sup> Fisiopatologia Respiratoria Dipartimento di Pediatria, Policlinico Universitario Umberto I, Roma; <sup>4</sup> UOC Medicina Legale AUSL, Città di Bologna; <sup>5</sup> UOC Pediatria, Carbonia-Iglesias; <sup>6</sup> UOC Pediatria, Nuovo Ospedale "S. Giuseppe", Empoli

### Parole chiave

**Consenso informato,  
allergologia, pediatria,  
test diagnostici**

### Corrispondenza

Giampaolo Ricci  
Dipartimento di Scienze Mediche  
e Chirurgiche  
Università di Bologna  
E-mail: giampaolo.ricci@unibo.it

### Premessa

La responsabilità medica viene inquadrata come una responsabilità contrattuale, e spetta al medico la prova di assenza di colpa (Cass. Civ. sez. III, n. 3520/2008). Mentre invece l'ente ospedaliero, gestore di un servizio pubblico sanitario, risponde a titolo contrattuale per i danni subiti da un privato a causa della non diligente esecuzione della prestazione medica da parte di un dipendente (Cass. Civ. sez. III, n. 4400/2004).

Il creditore della prestazione sanitaria vanta non solo il diritto a che l'attività reclamata venga assolta con diligenza, perizia, prudenza, ma anche ad essere preventivamente informato circa la natura e caratteristiche del trattamento prospettato, possibili alternative, eventuali rischi, conseguenze e loro incidenza sulla qualità della vita, in modo da potere prestare un consenso consapevole.

Il dovere di informazione che grava sul sanitario è funzionale al consapevole esercizio, da parte del paziente, del diritto, che la stessa Carta Costituzionale, agli art. 13 e 32 comma 2, a lui solo attribuisce (salvi i casi di trattamenti sanitari obbligatori per legge o di stato di necessità), alla scelta di sottoporsi o meno all'intervento terapeutico (Cassa. Civile, sez. III, n. 9705/1997).

Perciò, il consenso del paziente è stato inquadrato come elemento essenziale del contratto d'opera professionale destinato a regolare i rapporti tra medico e paziente. L'obbligo di informazione del medico rileva quindi come dovere accessorio e autonomo rispetto alla prestazione sanitaria in senso proprio, e come fonte di specifica responsabilità in caso di inosservanza.

La formazione di un valido consenso presuppone una informazione che deve essere specifica.

Il dovere di informazione deve concernere la portata e le modalità dell'intervento, le inevitabili difficoltà, le possibilità e probabilità dei risultati e degli effetti conseguibili e gli eventuali rischi, sì da porre il paziente in condizioni di decidere sull'opportunità di procedervi oppure no in base ai vantaggi e rischi. Inoltre, l'obbligo di informazione deve avere come oggetto i rischi specifici rispetto a determinate scelte alternative. Sulla base della decisione delle Sezioni Unite della Cassazione (sentenza n. 13533 del 30 ottobre 2001), spetta al sanitario l'onere di provare di avere assolto allo stesso incumbente.

Infine in merito al consenso informato, la Corte di Cassazione con sentenza n. 14638 del 30 luglio 2004 ha affermato che oggetto del risarcimento non può essere in sé l'inadempimento del consenso informato, bensì il danno consequenziale, secondo i principi di cui all'art. 1223 c.c..

Avv. Claudia Marley Citi  
Foro di Pisa

## 1. Cenni di diritto Medico-Legale

In base alle previsioni del Codice Civile la potestà sui figli è esercitata di comune accordo da entrambi i genitori (art. 316, comma 2, c.c.) o da un solo genitore se l'altro genitore è morto o decaduto o sospeso dalla potestà. Nei casi di comuni trattamenti medici (visite, medicazioni, ecc.) è sufficiente il consenso di uno solo dei genitori in applicazione del principio generale che gli atti di ordinaria amministrazione possono essere compiuti disgiuntamente da ciascun genitore (art. 320 c.c.). In questi casi il consenso comune è considerato implicito.

### Codice Civile - Art. 155

#### (Provvedimenti riguardo ai figli)

Anche in caso di separazione personale dei genitori, il figlio minore ha il diritto di mantenere un rapporto equilibrato e continuativo con ciascuno di essi, di ricevere cura, educazione e istruzione da entrambi e di conservare rapporti significativi con gli ascendenti e con i parenti di ciascun ramo genitoriale.

Per realizzare la finalità indicata dal primo comma, il giudice che pronuncia la separazione personale dei coniugi adotta i provvedimenti relativi alla prole con esclusivo riferimento all'interesse morale e materiale di essa.

Valuta prioritariamente la possibilità che i figli minori restino affidati a entrambi i genitori oppure stabilisce a quale di essi i figli sono affidati, determina i tempi e le modalità della loro presenza presso ciascun genitore, fissando altresì la misura e il modo con cui ciascuno di essi deve contribuire al mantenimento, alla cura, all'istruzione e all'educazione dei figli. Prende atto, se non contrari all'interesse dei figli, degli accordi intervenuti tra i genitori. Adotta ogni altro provvedimento relativo alla prole.

La potestà genitoriale è esercitata da entrambi i genitori. Le decisioni di maggiore interesse per i figli relative all'istruzione, all'educazione e alla salute sono assunte di comune accordo tenendo conto delle capacità, dell'inclinazione naturale e delle aspirazioni dei figli. In caso di disaccordo la decisione è rimessa al giudice. Limitatamente alle decisioni su questioni di ordinaria amministrazione, il giudice può stabilire che i genitori esercitino la potestà separatamente. Salvo accordi diversi liberamente sottoscritti dalle parti, ciascuno dei genitori provvede al mantenimento dei figli in misura proporzionale al proprio reddito; ... omissis.

### Codice Civile - Art. 316

#### (Esercizio della potestà dei genitori)

Il figlio è soggetto alla potestà dei genitori sino all'età maggiore o alla emancipazione (artt. 2 e 390).

La potestà è esercitata di comune accordo da entrambi i genitori (artt. 155, 317, 327 e 343). In caso di contrasto su questioni di particolare importanza ciascuno dei genitori può ricorrere senza formalità al giudice indicando i provvedimenti che ritiene più idonei. Se sussiste un incombente pericolo di grave pregiudizio per il figlio, il padre può adottare i provvedimenti urgenti e indifferibili (art. 322). Il giudice, sentiti i genitori e il figlio, se maggiore degli anni quattordici, suggerisce le determinazioni che ritiene più utili nell'interesse del figlio e dell'unità familiare. Se il contrasto permane il giudice attribuisce il potere di decisione a quello dei genitori che, nel singolo caso, ritiene il più idoneo a curare l'interesse del figlio.

### Codice Civile - Art. 317

#### (Impedimento di uno dei genitori)

Nel caso di lontananza, di incapacità o di altro impedimento che renda impossibile ad uno dei genitori l'esercizio della potestà, questa è esercitata in modo esclusivo dall'altro. La potestà comune dei genitori non cessa quando, a seguito di separazione, di scioglimento, di annullamento o di cessazione degli effetti civili del matrimonio, i figli sono affidati ad uno di essi. L'esercizio della potestà è regolato, in tali casi, secondo quanto disposto nell'art. 155.

## 2. L'acquisizione del consenso informato

In ambito medico è ormai imprescindibile delineare dei mezzi e delle modalità per la definizione e la verifica del processo di acquisizione del consenso informato del/la paziente da parte del professionista. Tali modalità operative sono utili alla corretta gestione del processo di acquisizione del consenso informato, con le seguenti finalità:

- salvaguardare e tutelare il diritto all'autodeterminazione del/la paziente, garantendo un'informazione eticamente, deontologicamente e giuridicamente corretta riguardo all'atto sanitario proposto, in modo che la persona interessata possa esprimere liberamente e consapevolmente la propria scelta in merito alle opzioni diagnostico/terapeutiche possibili;

- fornire, nei casi di contenzioso, adeguata tutela ai professionisti della salute e all'Azienda Sanitaria o al singolo professionista rispetto all'ottemperanza dell'obbligo informativo nei confronti del/la paziente e alla corretta e documentata acquisizione del consenso al trattamento sanitario. A tale scopo, l'espressione del consenso informato è da acquisire sempre in forma scritta, fatta eccezione esclusivamente per gli atti sanitari routinari e solo minimamente invasivi (es. prelievo ematico), che comunque non esimono dall'obbligo informativo.

---

### 3. Termini e definizioni

Processo informativo: è il processo comunicativo attraverso il quale il medico (e in generale ogni operatore sanitario, limitatamente agli atti di sua specifica competenza), fornisce al/la paziente notizie sulla diagnosi, sulla prognosi, sulle alternative terapeutiche e sulle verosimili conseguenze del trattamento (nonché dell'eventuale mancata terapia o atto sanitario in caso di rifiuto delle cure), al fine di promuoverne una scelta pienamente autonoma e consapevole.

Consenso Informato (CI): l'esercizio del diritto del/la paziente all'autodeterminazione rispetto alle scelte diagnostico/terapeutiche proposte. La scelta viene effettuata al termine del processo informativo.

Modulo: documento pre-stampato che una volta compilato e firmato costituisce evidenza della volontà espressa dal/la paziente rispetto alla procedura medica proposta e deve essere allegato alla documentazione sanitaria.

---

### 4. Responsabilità dell'acquisizione del consenso informato

Il dovere di raccogliere il consenso/dissenso al trattamento sanitario compete al professionista che eroga l'attività diagnostica e/o terapeutica: è pertanto raccomandabile che l'acquisizione del CI venga assunta da chi effettua la prestazione. Se le informazioni sono fornite (ovvero il CI sia acquisito) da professionista diverso da quello che esegue la prestazione, quest'ultimo deve verificare che il paziente abbia sufficientemente compreso le informazioni ricevute in precedenza.

Di quanto sopra deve restare traccia nella documentazione clinica anche attraverso apposite annotazioni, oltre alla compilazione dell'apposito modulo di consenso.

---

### 5. Il consenso in allergologia pediatrica

Alla luce delle considerazioni generali suddette, vediamo come è possibile applicare questi precetti nel settore dell'allergologia pediatrica garantendo al paziente una informativa esaustiva ma cercando di evitare una eccessiva burocratizzazione del percorso per effettuare le diverse indagini. Sotto questo aspetto il quesito più difficile da rispondere è quello di definire quando è opportuno avere un modello scritto per il CI o quando è sufficiente limitarsi ad un consenso orale. Non esistono in letteratura sia scientifica che medico-legale precise indicazioni in tal senso anche perché il numero di procedure diagnostiche è numeroso e la possibile pericolosità di un test può dipendere anche dalle condizioni di base del soggetto (ad esempio è più probabile avere una reazione indesiderata importante quando si effettuano test in vivo in un paziente che in precedenza ha avuto una reazione anafilattica rispetto al paziente che ha presentato una rinite allergica).

L'obiettivo che la legge impone è quello di dare una informazione chiara, esaustiva ma non indica le modalità su come attuarla; sicuramente quanto più una indagine presenta rischi, tanto più questo precetto deve essere seguito corredando l'informazione orale con pieghevoli o moduli scritti che possano essere letti e discussi. Bisogna considerare infine che si tratta di indagini che non hanno di per sé necessità di urgenza e per cui si ha il tempo di informare adeguatamente il paziente/genitore.

Il concetto di rischio legato al tipo di indagini allergologica (atti sanitari routinari e solo minimamente invasivi) è quello che ha guidato la scelta nell'indicare quando può essere sufficiente un consenso orale e quando è invece opportuno un consenso su modello scritto; ovviamente questa scelta che non è vincolante ma può servire ad orientare il pediatra allergologo nella sua pratica quotidiana. Si sottolinea inoltre che la scelta di lasciare un consenso orale per i test cutanei di routine

è stata supportata da proposte simili delle linee guida australiane <sup>1</sup> e inglesi <sup>2</sup>. Tuttavia non è escluso che in talune situazioni possa essere opportuno richiedere un consenso scritto anche nei casi in cui nel presente articolo non è suggerito, come pure ci possono essere condizioni in cui non si ritenga opportuno un consenso scritto anche dove sia stato ipotizzato nel presente articolo.

Si ribadisce che l'obiettivo del legislatore è quello di garantire al paziente/genitore tutte le informazioni opportune affinché conosca il significato di un test, le modalità di esecuzione, quali sono i vantaggi che il test ci produce, quali sono i rischi o le complicanze ad esso collegate ed infine se ci sono alternative possibili. La letteratura scientifica fornisce numerosi dati in tal senso, dati che a volte devono essere tradotti in un linguaggio comune per essere meglio compresi; è però altrettanto importante dare informazioni anche sulla esperienza personale del centro o del singolo professionista.

Un altro aspetto da sottolineare è legato alle modalità di richiesta del test: se il test viene richiesto dal pediatra di famiglia o da altro medico è probabile che qualche indicazione sul test sia già avvenuta facilitando il compito dello specialista; questa condizione può costituire un vantaggio ma non deve essere data per scontata.

Di seguito verranno indicate le principali procedure allergologiche con sintetiche informazioni che possono essere fornite al paziente; i diversi moduli per il CI scritto sono disponibili on line ([www.riaponline.it](http://www.riaponline.it)).

## 6. Test cutanei per inalanti e alimenti

I test cutanei di routine sono gli skin prick test (SPT) che rappresentano le indagini di primo livello in campo allergologico per l'elevata sensibilità e specificità, per il basso costo e la poca o nulla invasività. Una variante, effettuata con alimenti freschi e non con l'estratto del commercio, è il prick to prick. Lo SPT fornisce informazioni sulla presenza di IgE specifiche nei confronti di proteine e peptidi allergenici; viene eseguito mediante l'introduzione nell'epidermide (e derma superficiale non vascolare) di piccole quantità di allergene che venendo a contatto con le IgE specifiche eventualmente presenti sui mastociti cutanei provoca il rilascio di ista-

mina e altri mediatori, determinando la formazione di un pomfo dopo circa 10-15 minuti.

Le indicazioni per effettuare gli SPT sono prevalentemente le patologie allergiche respiratorie (rino-congiuntivite allergica, asma) e alimentari (con quadri variabili come gravità dalla sindrome orale allergica fino all'anafilassi compreso orticaria acuta e dermatite atopica. La scelta degli allergeni da testare è determinata da una attenta anamnesi e varierà in relazione ai quadri clinici considerati.

Gli SPT devono essere effettuati sempre in un ambiente medico con pronta disponibilità di medici competenti per trattare le reazioni allergiche sistemiche e con attrezzature adeguate. Si raccomanda che i pazienti con asma o storia di anafilassi, risultati positivi, rimangano nel centro per almeno 20 minuti dopo il completamento del test (totale di 40 minuti).

Gli SPT sono una procedura molto sicura, che arreca minimo disagio. Raramente, possono verificarsi eventi avversi; questi possono essere classificati in allergici (relativi al test) e non allergici (mal di testa, sensazione di svenimento, sincope vasovagale). Una reazione locale ampia e prolungata non è rara, una reazione ritardata locale non è molto comune (osservata più comunemente con test intradermico). Raramente questo può causare disagio, ma di solito non dura più di 36 ore.

Sono segnalate reazioni sistemiche da SPT, comprese le manifestazioni tipiche di anafilassi, quali orticaria generalizzata, angioedema, broncospasmo e ipotensione. Queste reazioni sono generalmente lievi e rispondono al trattamento con misure standard. Ci sono sporadiche segnalazioni di casi di reazioni allergiche sistemiche in seguito ad un alto numero di SPT eseguiti contemporaneamente come riportato da Liccardi et al. in una review del 2006 <sup>3</sup>. Una sola reazione fatale è stata riportata in un lavoro di Bernstein et al. <sup>4</sup> dove una giovane donna, affetta da asma e allergia alimentare, è stata sottoposta contemporaneamente a 90 test. Solo un case report in età pediatrica di anafilassi in seguito a SPT per inalanti <sup>5</sup>.

In un sondaggio su 16.000 individui testati con otto allergeni di routine, la percentuale di reazioni avverse è stata 0,04%, ma la maggior parte di queste non erano di tipo allergico come lipotimia o malessere <sup>6</sup>. In un'altra indagine, la percentuale di reazioni allergiche sistemiche era 0,033%, tutte verificatesi in asmatici <sup>7</sup>. In età pediatrica le reazioni sistemiche più frequenti

sono avvenute in bambini piccoli con dermatite atopica testati per alimenti freschi o per lattice<sup>8</sup>. Un piccolo numero di decessi sono stati registrati in seguito a test cutanei intradermici<sup>4</sup>, test che per la diagnostica per inalanti o alimenti non sono più utilizzati. Raramente sono state segnalate reazioni sistemiche ritardate, in particolare nei pazienti asmatici che avevano test cutanei fortemente positivi. Alla luce dei dati della letteratura possono essere considerati fattori di rischio di reazione sistemica le seguenti condizioni<sup>1</sup>:

1) bambini < 6 mesi di età con dermatite atopica diffusa, 2) storia precedente di anafilassi causata dall'allergene da testare, 3) test con gli alimenti freschi (prick to prick), 4) utilizzo di estratti non commerciali, 5) test con allergeni del lattice, 6) asma, soprattutto attiva o instabile.

In considerazione dei bassi livelli di rischio, nella maggior parte dei casi, è sufficiente un consenso orale<sup>1 2</sup>. Può invece essere opportuno un consenso scritto quando ci si trovi alla presenza di una o più condizioni di rischio sopraelencato.

In questo capitolo possono rientrare anche gli atopy patch test: si tratta di test a lettura ritardata che vengono eseguiti con l'ausilio di cerotti applicati sulla schiena per valutare una possibile reazione tardiva in genere nei confronti di allergeni alimentari, ma anche di inalanti. Sono test che ancora non hanno un inquadramento preciso perché una standardizzazione non è ancora disponibile. Possono avere un significato quando si indagano reazioni allergiche alimentari tardive (non IgE mediate) che coinvolgono il tratto gastrointestinale. Sono state descritte reazioni locali di modesta entità, comunque mai fatali<sup>9</sup>.

## 7. Test allergologici per farmaci

Più articolati e complessi sono i test allergologici per farmaci per cui si consiglia un consenso informato scritto; le procedure prevedono per i farmaci come primo step l'esecuzione di test cutanei tramite skin prick test, intradermoreazione e patch test<sup>10-13</sup> [versione on line, Modello 1]. In genere il prick test rappresenta il primo approccio, quando è negativo, viene integrato con l'intradermoreazione o con il patch test; le notizie anamnestiche (tipo di farmaco, distanza temporale fra l'ultima somministrazione e la comparsa di manifestazioni) possono indurre a passare direttamente all'ese-

cuzione dell'intradermoreazione o del patch test. Alla luce delle risposte ottenute, il percorso diagnostico può prevedere il test di provocazione con il farmaco. Un'ulteriore indicazione può essere quella di affrontare un percorso di desensibilizzazione, qualora non si trovi un'alternativa al farmaco cui si è allergici.

Le informazioni riguardanti il meccanismo fisiopatologico dell'intradermoreazione sono sovrapponibili a quelle riguardanti lo SPT, con l'unica differenza legata alla somministrazione che, in questo caso, avviene per iniezione intradermica. Un test quindi più invasivo e più doloroso. Il test viene eseguito con concentrazioni crescenti, seguendo le indicazioni delle linee guida internazionali per i rispettivi farmaci, per migliorare la specificità del test e ridurre le risposte falsamente positive. Il patch test viene eseguito quando la storia del paziente suggerisce una reazione tardiva al farmaco e consiste nell'applicazione di cerotti contenenti i farmaci da testare, opportunamente diluiti e preparati. Tali cerotti vanno mantenuti in sede per 48 ore e successivamente viene valutata dal medico la reazione cutanea.

Tutti i test cutanei per farmaci vengono eseguiti in regime ambulatoriale/Day Hospital, e il paziente dovrà restare in osservazione per tutto il tempo necessario ad escludere reazioni immediate (sono in genere quelle più severe) in quanto questa procedura diagnostica può provocare, eccezionalmente, anche delle reazioni non limitate alla zona di applicazione, quali prurito, eritema. Solo in rari casi ci possono essere reazioni generalizzate (orticaria, angioedema, disturbi del respiro come rinite e asma) ed eventi eccezionali sono le manifestazioni più severe, di tipo anafilattico. A questa fase può seguire una prova in vivo con la somministrazione del farmaco stesso.

Viene definito test di scatenamento [versione on line, Modello 2] quello che serve a verificare se in effetti un farmaco sospettato di una reazione allergica è effettivamente responsabile di tale reazione, test di tolleranza quello che si effettua con un farmaco alternativo a quello che si presume che in base alla storia, abbia provocato la precedente reazione<sup>14 15</sup>. Queste prove vengono generalmente eseguite sotto diretta osservazione del medico con la somministrazione ad intervalli regolari di dosi crescenti del farmaco da testare, partendo da una quantità minima fino al raggiungimento della dose terapeutica. A volte si rende necessario, per verifica, la somministrazione di una sostanza inerte (placebo), dato da tener presente al momento

dell'espressione del consenso. Il percorso di desensibilizzazione si attua quando vi è la necessità di dover somministrare un farmaco verso cui si è dimostrata una allergia. Esistono protocolli specifici per la maggior parte dei farmaci cui fare riferimento. Queste indagini vengono eseguite in genere in regime di ricovero ordinario/Day Hospital, necessario per controllare le condizioni cliniche, per avere una verifica dei parametri vitali e la possibilità di un intervento adeguato a fronte di eventuali reazioni indesiderate. Tali reazioni sono rappresentate da prurito, orticaria, angioedema, eritema, poco frequente asma; evento eccezionale un quadro di shock anafilattico.

## 8. Test allergologici per veleno di imenotteri

Per l'allergia agli imenotteri, le indagini sono da effettuare solo di fronte a una reazione locale molto intensa o una reazione generalizzata<sup>16-18</sup> [versione on line, Modello 3]; del resto il rischio di una reazione allergica importante, dopo una precedente puntura di imenottero con semplice reazione locale, è molto basso. Il veleno degli imenotteri (api, vespe, calabroni) contiene sostanze che, dopo la puntura, provocano in generale in tutti gli individui una reazione, nel punto di inoculazione, caratterizzata da arrossamento, gonfiore, prurito. Tale reazione, che va considerata normale, si esaurisce in poche ore. In alcuni soggetti la reazione locale può essere più intensa, il gonfiore interessa una zona più ampia, con dimensioni superiori ai 10 cm e con una durata superiore anche alle 24 ore. In questi casi si può sospettare la presenza di una sensibilizzazione allergica al veleno, tanto da non poter escludere che, in caso di una futura puntura, si possano avere reazioni ancora più gravi, a carico degli apparati cutanei, digerente, respiratorio, cardiovascolare e la comparsa di sintomi che vanno dalla semplice orticaria allo shock anafilattico, potenzialmente letale. La diagnosi dell'allergia al veleno di imenotteri si basa sull'esecuzione dei test cutanei (SPT e intradermoreazioni), che possono essere ulteriormente precisati dal dosaggio delle IgE specifiche nei confronti dei singoli insetti. In alcuni casi dubbi si può far ricorso alla determinazione delle IgE per allergeni molecolari. Una volta definita la condizione di allergia, sulla base del tipo

di reazione presentata a seguito della puntura e del rischio di reazioni future, si può prendere in considerazione la immunoterapia specifica (ITS)<sup>16-19</sup>. Diversi studi hanno dimostrato che l'immunoterapia specifica con veleni purificati è attualmente l'unica terapia in grado di ottenere la pressoché completa protezione in caso di punture future (95-98% dei casi trattati), che si protrae anche per diversi anni dopo la fine del trattamento, tanto da poter essere considerata come un vero salvavita<sup>18</sup> [versione on line, Modello 4].

L'immunoterapia specifica consiste nella somministrazione sottocutanea di quantità crescenti di veleno, fino a raggiungere il dosaggio di protezione, che normalmente viene raggiunto in 12-15 settimane, seguendo gli schemi di somministrazione più utilizzati in regime ambulatoriale, in 3-7 giorni con schemi di somministrazione rapida in Day Hospital, con un periodo di osservazione di almeno 4-5 ore al giorno, in 1-2 giorni con schemi ultrarapidi, che possono però essere praticati solo in regime di ricovero ordinario. Gli indesiderati della ITS per veleno di imenotteri sono gli stessi di altri allergeni per inalanti cui si rimanda. Vista la complessità della fase diagnostica e della immunoterapia si ritiene opportuno un consenso informato scritto.

## 9. Test di funzionalità respiratoria

Diversi sono i test di funzionalità respiratoria che si possono effettuare in età pediatrica. La spirometria semplice e la spirometria con broncodilatazione sono i test più importanti e più diffusi per definire una condizione asmatica. Questi test sono effettuati routinariamente, anche presso gli ambulatori del pediatra di famiglia, e non presentano rischi di effetti indesiderati importanti. Opportuno prestare attenzione sull'uso del broncodilatatore solo in caso di alcune patologie non frequenti in pediatria come aritmie, ipertensione arteriosa, glaucoma, ipertiroidismo; può essere comunque opportuno segnalare che dopo l'inalazione di broncodilatatore alcuni soggetti possono manifestare tachicardia e tremori, come del resto è segnalato dalla scheda tecnica. Per i test spirometrici suddetti si ritiene che per il basso rischio del test sia sufficiente in genere un consenso orale.

Diverso è l'atteggiamento quando si deve proporre il test di provocazione con metacolina o il test da sforzo su tap-

peto ruotante, che possono essere considerati di secondo livello e per i quali si consiglia un consenso scritto.

Il test con metacolina [versione on line, Modello 5], non frequentemente utilizzato in pediatria, serve per evidenziare la presenza di una caratteristica funzionale, indicata come iperreattività bronchiale, che predispone a presentare sintomi respiratori (tosse, affanno, produzione di muco) in seguito all'esposizione a fattori di vario tipo (allergeni, smog, fumo di sigaretta, virus, attività fisica, ecc...), in misura notevolmente superiore a quanto succede in soggetti normali <sup>20</sup>.

La metacolina ha un'azione di tipo stimolante vagale e il suo effetto consiste nel produrre una contrazione della muscolatura liscia bronchiale come avviene durante un episodio di asma, ma lieve e transitorio, tanto da non essere normalmente avvertito dal paziente, ma rilevato grazie all'esecuzione delle prove spirometriche. La verifica della iperreattività bronchiale viene effettuata con la esecuzione di una spirometria basale e dopo la inalazione di dosi crescenti della sostanza, interrompendo il test nel caso di una riduzione apprezzabile dei parametri di funzionalità respiratoria e prima della insorgenza di sintomi; se condotto correttamente non comporta rischi di rilievo per il paziente. Nel caso di iperreattività bronchiale marcata, il paziente potrebbe presentare sintomi (tosse, affanno) in genere di lieve entità e comunque risolvibili spontaneamente o dopo somministrazione di un broncodilatatore per via inalatoria. Nel caso del test da sforzo su tappeto rotante [versione on line, Modello 6] lo stimolo è rappresentato dalla inalazione di aria che avviene durante la attività fisica (in tal caso la corsa) poiché in soggetti con iperreattività bronchiale, la inalazione di aria in condizioni di umidità e temperatura specifiche è in grado di stimolare la iperreattività bronchiale e provocare delle modificazioni a livello bronchiale che si traducono in tosse o affanno <sup>21</sup>. Ciò può succedere spontaneamente durante le attività quotidiane (sport, attività fisica in genere, ridere, salire le scale...), ma la documentazione del fenomeno deve avvenire in condizioni standardizzate, e questo è il motivo per cui la corsa viene svolta ad una certa velocità, con una certa pendenza, in un ambiente con aria a temperatura e umidità verificate, come è possibile soltanto in laboratori specializzati. Il test è condotto in modo tale da non comportare nessun rischio per il paziente. La verifica della iperreattività bronchiale viene effettuata con la esecuzione di una spirometria prima e dopo il test, che ha una durata di pochi minuti. I sintomi presentati

dal paziente (tosse, affanno) sono in genere di lieve entità, spesso non avvertibili dal paziente e comunque risolvibili spontaneamente o dopo somministrazione di un broncodilatatore per via inalatoria. Il test viene interrotto in caso di sintomatologia che ne documenti la positività senza la necessità di completamento del test. Di rado si scatenano episodi asmatici rilevanti.

## 10. Test di provocazione orale con alimenti

Il test di provocazione orale (o challenge) [versione on line, Modello 7] è l'unico modo per individuare con certezza un'allergia alimentare; solo in caso di episodi (specie di anafilassi) dove sia evidente il nesso fra assunzione di cibo e manifestazione clinica, in presenza di IgE specifiche per l'alimento sospettato, non è necessario eseguire il test per confermare la diagnosi. Il challenge alimentare viene eseguito per confermare una sospetta diagnosi di allergia alimentare o per rivalutare a distanza di tempo se è ancora presente. Di fronte ad una storia clinica di sospetta allergia alimentare, prima di effettuare il challenge l'orientamento diagnostico può essere avvalorato mediante effettuazione di skin prick test e dosaggio delle IgE specifiche. Tali indagini possono orientare nella decisione sulla effettuazione del test, in particolare quando si vuole saggiare, in caso di allergia già dimostrata, l'avvenuta tolleranza.

Il challenge può essere condotto con tre diverse modalità: il challenge in aperto è utile per uno screening preliminare degli alimenti che sono considerati a basso sospetto. L'alimento da testare è dato nella sua forma abituale e il test è considerato accettabile in lattanti e bambini con sintomi obiettivi. Fra i possibili vantaggi di questo challenge ci sono la sua semplicità e il fatto che riproduce la naturale presentazione dell'alimento (forma, quantità, modo di presentazione).

Il challenge in aperto è più facile da compiere ma è ampiamente influenzabile sia da parte del medico che del paziente. Dipende soprattutto dall'età del bambino, dal tipo di personalità, dallo status psicologico, dal tipo di sintomi. Il challenge in cieco viene effettuato somministrando al paziente sia gli alimenti sospettati che degli alimenti che non determinano alcuna reazione allergica (placebo). Poiché il paziente deve ignora-

re se sta assumendo uno degli alimenti sospettati oppure un placebo, l'alimento deve essere ben mascherato (gusto, odore, colore, consistenza) ed è necessario disporre di un placebo adatto. Il challenge in cieco è indicato nei pazienti in cui si sospetti una componente psicologica. Fra i possibili vantaggi di questo challenge c'è una riduzione dell'impatto della componente psicologica in quanto né il bambino né i genitori sono al corrente del tipo di alimento somministrato in quel momento. Il challenge in doppio cieco, che rappresenta il gold standard, viene eseguito in genere solo in procedure sperimentali, per la sua complessità.

Gli effetti indesiderati del challenge possono essere di severità molto variabile con sintomi locali o sistemici. Si possono avere manifestazioni gastrointestinali (crampi, nausea, vomito, colica addominale, reflusso gastroesofageo, colite, proctite, enteropatia eosinofila), respiratorie (rinite asma), cutanee (orticaria, angioedema, dermatite atopica, rash cutanei da contatto), ma anche sistemiche compresa l'anafilassi.

Controindicazioni all'esecuzione del challenge alimentare sono: una recente reazione anafilattica; asma bronchiale non ben controllata; episodi febbrili intercorrenti; una dermatite atopica severa (es. SCORAD > 50 punti).

Vista l'importanza di questa indagine numerose linee guida e revisioni sistematiche internazionali sono state prodotte negli ultimi anni; alle ultime pubblicate si rimanda per un approfondimento dell'argomento <sup>22-24</sup>.

## 11. Immunoterapia allergene specifica

Le opzioni di trattamento delle malattie allergiche respiratorie sono: allontanamento degli allergeni quando questo sia possibile (profilassi ambientale), terapia farmacologica, immunoterapia specifica. La ITS può essere effettuata sia per via sublinguale che per via sottocutanea. I presupposti fisiopatogenetici sono gli stessi. L'immunoterapia si propone di ridurre la reattività nei confronti dell'allergene al quale si è sensibile. I vantaggi clinici sono una riduzione delle manifestazioni cliniche, la prevenzione di nuove sensibilizzazioni e la prevenzione dell'insorgenza di asma nei soggetti con rinite allergica <sup>25</sup>.

L'immunoterapia può essere consigliata: nella rinite allergica e nell'asma non severa quando la storia cli-

nica di allergia correla con una documentata positività di SPT e delle IgE specifiche, quando la terapia farmacologica non appare in grado di controllare la sintomatologia o determina importanti e severi effetti collaterali, o nei pazienti con scarsa adesione alla terapia farmacologica.

L'ITS può essere effettuata attraverso 2 modalità: sublinguale e sottocutanea. Nella ITS sublinguale [versione on line, Modello 8] la prima dose viene somministrata da un medico mentre le dosi successive saranno somministrate a domicilio da un genitore che verrà informato accuratamente sulla possibilità di effetti collaterali.

Le reazioni avverse della sublinguale sono modeste in genere. Successivamente alla somministrazione si può osservare l'insorgenza di reazioni locali come prurito, gonfiore, irritazione, infiammazione, e bruciore/sensazione di formicolio della lingua, delle labbra e della mucosa orale anche con formazione di vesciolette e alterazione nella percezione dei sapori. Gli effetti collaterali locali generalmente si attenuano e scompaiono rapidamente dopo le prime dosi. Nel caso che essi persistano o siano particolarmente marcati si può considerare la riduzione delle dosi o della frequenza. Possono verificarsi, molto raramente, reazioni generalizzate.

A seguito della immunoterapia sottocutanea [versione on line, Modello 9] si può osservare l'insorgenza di reazioni avverse sia locali, generalmente limitate alla sede dell'inoculazione come prurito, arrossamento, dolore e rigonfiamento, che generalizzate compresa l'anafilassi. Le reazioni severe generalmente avvengono nei 30 minuti dopo l'iniezione; circa un quarto dei pazienti può presentare, a distanza di 2-24 ore dalla reazione sistemica, una seconda reazione, solitamente meno grave della precedente. Le reazioni gravi si osservano in meno del 1% dei pazienti che praticano l'immunoterapia. Sono state descritte anche reazioni fatali <sup>4</sup>. Per ulteriori dettagli si rimanda alle linee guida e revisioni sistematiche della letteratura <sup>25-28</sup>.

## 12. Desensibilizzazione orale per alimenti

L'allergia alimentare IgE mediata è una condizione ad insorgenza generalmente precoce (primo/i anno di vita) ed evoluzione spesso favorevole verso una



spontanea acquisizione della tolleranza nella grande maggioranza dei casi. Orientativamente il 70-80% dei bambini allergici agli alimenti più frequentemente responsabili di allergia nel nostro Paese (latte, uovo) raggiunge naturalmente la tolleranza intorno ai 3 anni <sup>29</sup>. Della restante parte una quota difficilmente misurabile guarisce spontaneamente di anno in anno, ma i bambini che, dopo i 6 anni mantengono livelli molto alti di IgE specifiche e dimostrano una spiccata reattività clinica, diminuiscono significativamente le loro probabilità di spontanea guarigione con il progredire dell'età <sup>30-32</sup>.

C'è infatti una minoranza di bambini che presenta reazioni particolarmente severe, a rischio di vita, per i quali l'unica opzione finora disponibile era rappresentata da una rigorosa dieta di esclusione dell'allergene in causa, associata alla disponibilità di farmaci salvavita (adrenalina autoiniezzabile), per poter far fronte in qualsiasi contesto, ad eventuali reazioni gravi da contatto accidentale <sup>33</sup>.

Questa strategia ha peraltro dei limiti documentati, rappresentati dal fatto che l'evitamento assoluto dell'allergene è difficile da mantenere per tempi lunghi e che l'adrenalina non sempre è disponibile o sufficiente al momento del bisogno <sup>34 35</sup>.

A questi bambini è rivolta la desensibilizzazione orale [versione on line, Modello 10], procedura proposta negli ultimi 15 anni che comincia ad avere una significativa evidenza in letteratura di efficacia e sicurezza <sup>36-43</sup>. Analogamente a quanto documentato per l'allergia agli antibiotici, la desensibilizzazione si basa probabilmente in una prima fase su un meccanismo di "consumo" delle IgE specifiche, che evita l'innescarsi di reazioni catastrofiche a cascata e permette l'acquisizione di quantità progressivamente crescenti di alimento. In un secondo momento, nell'arco di mesi o di qualche anno, può subentrare un'attiva acquisizione della tolleranza, attraverso la soppressione dei cloni di cellule che producono gli anticorpi "sbagliati" e l'attivazione di meccanismi immunologici di tolleranza, sia cellulari che anticorpali.

Si tratta ad oggi di una pratica ancora sperimentale, ma i dati della letteratura e l'esperienza clinica dei gruppi italiani e internazionali che più se ne occupano, dimostrano che con questo approccio è possibile portare a dieta completamente libera il 50-60% dei bambini gravemente allergici e far tollerare quantità significative di alimento allergizzante (30% per il latte);

di conseguenza abbattere il rischio di reazioni severe da contatti accidentali con l'allergene <sup>44-46</sup>.

Rimane un 15-20% circa di bambini che non riesce a progredire nel protocollo di desensibilizzazione, per persistenza di sintomi nonostante la gradualità della procedura <sup>37</sup>.

La desensibilizzazione nei casi severi e quando si utilizza un protocollo "rapido" viene svolta, almeno nella prima fase, in ambiente ospedaliero, per garantire le opportune misure di protezione del bambino allergico. Esiste infatti il rischio di provocare una reazione anafilattica, con conseguenze potenzialmente gravi.

Segue una fase a domicilio, caratterizzata dall'assunzione quotidiana di una dose dell'alimento per il tempo necessario all'acquisizione di una stabile tolleranza <sup>37 44 45</sup>. L'alimento deve essere somministrato in un momento della giornata in cui il bambino si trova in condizioni di sicurezza e con facile accesso ai farmaci eventualmente necessari al trattamento delle reazioni allergiche <sup>47</sup>.

In tutte le esperienze pubblicate la desensibilizzazione è gravata da un significativo numero di reazioni allergiche sia nella fase ospedaliera <sup>48</sup> che in quella domiciliare <sup>49</sup>, di cui le più comuni sono orticaria localizzata o generalizzata (associata o meno ad angioedema), angioedema isolato, dolore faringeo, prurito alle labbra, dolori addominali, vomito, diarrea, broncospasmo, abbassamento di voce, laringospasmo, reazioni nella maggioranza dei casi di lieve entità e facilmente gestibili dai genitori seguendo le precise indicazioni terapeutiche fornite in forma scritta dai sanitari al momento della dimissione <sup>50</sup>. Gli eventi avversi hanno una tendenza a diminuire nel tempo, per frequenza ed intensità, ed è proprio la somministrazione di piccolissime quantità progressivamente crescenti che permette di far sì che queste reazioni siano sostanzialmente modeste e controllabili <sup>50</sup>. La possibilità di presentare reazioni allergiche anche in maniera non sempre prevedibile, rende opportuna una disponibilità telefonica del personale medico che ha in carico il paziente, preparato a fornire consigli per la gestione delle reazioni allergiche o per eventuali modifiche del protocollo.

Una volta raggiunta la tolleranza è comunque opportuno mantenere una frequente introduzione dell'alimento (latte, uovo o frumento), fino a completa negativizzazione delle IgE specifiche, processo che può richiedere anni. Fino a tale momento non è possibile garantire la

completa assenza di reazioni anche per dosi teoricamente tollerate, ad es. in condizioni di sforzo fisico intenso o di malattie virali intercorrenti. È poco frequente peraltro osservare reazioni gravi, che mettano in pericolo di vita il soggetto<sup>45 47 50</sup>.

È una procedura ancora sperimentale, in cui le modalità di effettuazione variano molto a seconda del centro

che la effettua, sia sotto il profilo temporale che dei dosaggi di incremento. Si può intravedere il suo utilizzo soprattutto nei bambini con età superiore a 5-6 anni. Deve essere eseguita solo in centri in cui ci sia una adeguata struttura di riferimento ed essendo una procedura sperimentale il protocollo di gestione deve essere stato accettato dal Comitato Etico.

## Bibliografia

- 1 ASCIA Skin Prick Test manual <http://www.allergy.org.au/health-professionals/papers/skin-prick-testing>.
- 2 Pediatric Skin Prick Testing [http://www.bsaci.org/Guidelines/Skin\\_Prick\\_Testing.pdf](http://www.bsaci.org/Guidelines/Skin_Prick_Testing.pdf)
- 3 Liccardi G, D'Amato G, Canonica GW, et al. Systemic reactions from skin testing: literature review. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:75-8.
- 4 Bernstein DI, Wanner M, Borish L, et al.; Immunotherapy Committee, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1129-36.
- 5 Vanin E, Zanconato S, Baraldi E, et al. Anaphylactic reaction after skin-prick testing in an 8-year-old boy. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:227-8.
- 6 Turkeltaub PC, Gergen PJ. The risk of adverse reactions from percutaneous prick-puncture allergen skin testing, venipuncture, and body measurements: data from the second National Health and Nutrition Examination Survey 1976-80 (NHANES II). *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:886-90.
- 7 Valyasevi MA, Maddox DE, Li JT. Systemic reactions to allergy skin tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:132-6.
- 8 Novembre E, Bernardini R, Bertini G, et al. Skin-prick-test-induced anaphylaxis. *Allergy* 1995;50:511-3.
- 9 Jesenak M, Banovcin P, Rennerova Z, et al. Side effects of food atopy patch tests. *Clin Pediatr (Phila)* 2008;47:602-3.
- 10 Kavadas FD, Kasprzak A, Torres MJ, et al.; ENDA; EAACI Interest Group on Drug Allergy. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactams antibiotics. *Allergy* 2003;58:961-72.
- 11 Torres MJ, Romano A, Mayorga C, et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy* 2001;56:850-6.
- 12 Atkinson AR. Antibiotic skin testing accompanied by provocative challenges in children is a useful clinical tool. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013;14:22.
- 13 Dickson SD, Salazar KC. Diagnosis and management of immediate hypersensitivity reactions to cephalosporins. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013;45:131-42.
- 14 Caubet JC, Eigenmann PA. Managing possible antibiotic allergy in children. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:279-85.
- 15 Goldberg A, Confino-Cohen R. Skin testing and oral penicillin challenge in patients with a history of remote penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:37-43.
- 16 Pesek RD, Lockey RF. Management of insect sting hypersensitivity: an update. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:129-37.
- 17 Shaker MS, Hsu D, Gruenberg DA. An update on venom allergy. *Curr Opin Pediatr* 2013 May 18 [Epub ahead of print].
- 18 Boyle RJ, Elremeli M, Hockenhull J, et al. Venom immunotherapy for preventing allergic reactions to insect stings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17;10.
- 19 Incorvaia C, Mauro M, Pravettoni V, Pucci S. Hypersensitivity to Hymenoptera venom: advances in diagnosis and implications for treatment. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2011;5:128-35.
- 20 Schulze J, Rosewich M, Riemer C, et al. Methacholine challenge - comparison of an ATS protocol to a new rapid single concentration technique. *Respir Med* 2009;103:1898-903.
- 21 Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation* 2002;106:1883-92.
- 22 Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, et al. for the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69:76-86.
- 23 Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:291-307.
- 24 Calvani M, Berti I, Fiocchi A, et al. Oral food challenge:

- safety, adherence to guidelines and predictive value of skin prick testing. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:755-61.
- 25 Calderón MA, Casale T, Cox L, et al. Allergen immunotherapy: a new semantic framework from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL consensus report. *Allergy* 2013;68:825-8.
- 26 Larenas-Linnemann D, Blaiss M, Van Bever HP, et al. Pediatric sublingual immunotherapy efficacy: evidence analysis, 2009-2012. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:402-15.
- 27 Senna G, Caminati M, Canonica GW. Safety and tolerability of sublingual immunotherapy in clinical trials and real life. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:656-62.
- 28 Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, et al. GA<sup>2</sup> LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2010;65:1525-30.
- 29 Host A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5(5 Suppl):1-36.
- 30 Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, et al. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1172-7.
- 31 Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, et al. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1413-7.
- 32 Keet CA, Matsui EC, Dhillon G, et al. The natural history of wheat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:410-5.
- 33 Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(6 Suppl):S1-58.
- 34 Bock SA, Atkins FM. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:900-4.
- 35 Vander Leek TK, Liu AH, Stefanski K, et al. The natural history of peanut allergy in young children and its association with serum peanut-specific IgE. *J Pediatr* 2000;137:749-55.
- 36 Fisher HR, du Toit G, Lack G. Specific oral tolerance induction in food allergic children: is oral desensitisation more effective than allergen avoidance? A meta-analysis of published RCTs. *Arch Dis Child* 2011;96:259-64.
- 37 Longo G, Barbi E, Berti I, et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:343-7.
- 38 Buchanan AD, Green TD, Jones SM, et al. Egg oral immunotherapy in non anaphylactic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:199-205.
- 39 Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewé F, et al. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy* 2007;62:1261-9.
- 40 Skripak JM, Nash SD, Rowley H, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1154-60.
- 41 Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Thyagarajan A, et al. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:448-55.
- 42 Jones SM, Pons L, Roberts JL, et al. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:292-300.
- 43 Burks AW, Jones SM, Wood RA, et al. Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. *N Engl J Med* 2012;367:233-43.
- 44 Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, et al. Food allergy in children: results of a standardized protocol for oral desensitization. *Hepatogastroenterology* 1998;45:52-8.
- 45 Meglio P, Bartone E, Plantamura M, et al. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy* 2004;59:980-7.
- 46 Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Guenard L, et al. Oral desensitization in children with milk and egg allergies obtains recovery in a significant proportion of cases. A randomized study in 60 children with cow's milk allergy and 90 children with egg allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007;39:12-9.
- 47 Calvani M, Miceli Sopo S, Giorgio V. Oral immunotherapy in food allergy: how difficult to weigh its risks and benefits? *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:250-1.
- 48 Barbi E, Longo G, Berti I, et al. Adverse effects during specific oral tolerance induction: in-hospital "rush" phase. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2012;44:18-25.
- 49 Barbi E, Longo G, Berti I, et al. Adverse effects during specific oral tolerance induction: in home phase. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012;40:41-50.
- 50 Wasserman RL, Sugerman RW, Mireku-Akomeah N, et al. Office-based oral immunotherapy for food allergy is safe and effective. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:290-1.