RIAP Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica
due 2018 ▪ 42-48

# Domande frequenti in Immuno-Allergologia: le Commissioni rispondono

a cura di Iride Dello Iacono

La rubrica raccoglie le domande di immuno-allergologia più frequentemente formulate da parte dei medici. Le FAQ (*Frequently Asked Questions*) vengono inizialmente presentate sotto forma di quiz a risposta multipla per allenarci a scegliere quella giusta.
Quindi, voltando pagina, le Commissioni SIAIP competenti forniscono la risposta esatta allo specifico quesito ed una sintetica giustificazione basata sulle evidenze.

## quiz diagnostica allergologica

### 1) Quale delle seguenti affermazioni è giusta riguardo al work-up allergologico nelle allergie alimentari?

a) In caso di sospetta esofagite eosinofila, per la diagnosi, è necessario effettuare la biopsia esofagea.

b) Le IgE sieriche specifiche per un alimento positive confermano un'allergia a quell'alimento, che, pertanto, deve essere escluso dalla alimentazione del paziente.

c) La diagnosi di allergia alimentare non IgE-mediata è più facile rispetto alla diagnosi di allergia alimentare IgE-mediata.

d) Il livello di IgE sieriche specifiche per un determinato alimento correla con la gravità clinica per l'alimento stesso.

### 2) Quali dei seguenti alimenti ha il più elevato grado di cross-reattività clinica?

a) Uovo di gallina e pollo.

b) Latte di mucca e latte di capra.

c) Latte di mucca e carne di manzo.

d) Arachide e altri legumi.

### 3) Quale affermazione sul test di attivazione dei basofili (BAT) è falsa?

a) Si basa su una valutazione quantitativa di marker di attivazione dei basofili, dopo l'esposizione del campione di sangue all'allergene, tramite tecniche di citofluorometria.

b) Rappresenta uno strumento in grado di offrire un valore diagnostico aggiuntivo nella diagnosi delle allergie da inalanti.

c) Può essere utilizzato per predire l'avvenuta desensibilizzazione al veleno di imenotteri dopo immunoterapia specifica.

d) È ritenuto un esame diagnostico di terzo livello perché necessita di esperienza e competenza professionale.



Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

## 4) Quale affermazione sul test di provocazione nasale allergene specifico (NAPT) è falsa?

a) È utile quando ci sono incongruenze tra la storia clinica e il quadro di sensibilizzazione (Skin Prick Test, SPT, e IgE sieriche specifiche, sIgE).

b) Può essere utile a diagnosticare una "rinite allergica locale".

c) Può essere utile prima di intraprendere un trattamento con immunoterapia specifica per verificare la gravità dei sintomi e selezionare il prodotto da impiegare in soggetti polisensibilizzati.

d) È confinato esclusivamente a scopi di ricerca.

## 5) Quale procedimento diagnostico è più adatto nel caso di reazioni anafilattiche perioperatorie, per confermare o escludere la responsabilità di curari, ipnotici e morfinici?

a) Eseguire prick test (e, qualora negativi, intradermoreazioni) dopo 4-6 settimane dalla reazione per tutti i suddetti farmaci, secondo concentrazioni standardizzate.

b) Dosare le IgE specifiche per l'ammonio quaternario ed eseguire prick test (e, qualora negativi, intradermoreazioni) dopo 4-6 settimane dalla reazione per tutti i suddetti farmaci, secondo concentrazioni standardizzate.

c) Dosare le IgE specifiche per l'ammonio quaternario ed eseguire prick test (e, qualora negativi, intradermoreazioni) dopo 4-6 settimane dalla reazione per tutti i suddetti farmaci, secondo concentrazioni standardizzate. In caso di negatività, eseguire un Test di provocazione in ambiente protetto.

d) Dosare le IgE specifiche per l'ammonio quaternario. In caso di negatività, eseguire un Test di provocazione in ambiente protetto.

## 6) Indica l'affermazione corretta in merito alla cosiddetta "*Sindrome da Lipid Transfer Proteins* (LTPs)".

a) La sensibilizzazione alle LTPs ha come particolarità quella di associarsi sempre a sintomi clinici, in genere di anafilassi grave.

b) La presenza di cofattori (es. esercizio fisico, assunzione di FANS) non ha alcuna influenza sulla comparsa delle manifestazioni cliniche indotte dalla sensibilizzazione alle LTPs.

c) I soggetti con allergia alle LTPs di alimenti vegetali (es. pesca) hanno minor rischio di reazioni gravi se presentano contemporanea sensibilizzazione alle LTP contenute nei pollini (es. Parietaria) e ai panallergeni termolabili (es. profiline o PR-10).

d) Maggiore è il livello di IgE specifiche per la LTP della pesca (Pru p 3), minore è la probabilità di cross-sensibilizzazione alle LTPs contenute in alimenti botanicamente correlati e non correlati.

## 7) Quale affermazione riguardo la diagnosi di allergia al latice è corretta?

a) Il test di provocazione è sempre necessario quale conferma diagnostica.

b) Il prick test con estratto ha bassa specificità e alta sensibilità.

c) La positività dell'allergene molecolare ricombinante rHev b 8 da solo impone un ambiente latex-free.

d) Il dosaggio degli allergeni molecolari ricombinanti per il latice è utile a discriminare le componenti allergeniche specifiche (genuine) da quelle cross-reattive.

## 8) Quale affermazione è corretta riguardo la diagnosi di anafilassi alimentare indotta dall'esercizio fisico?

a) Il test di provocazione all'alimento sospetto è positivo.

b). I test cutanei all'alimento sono sempre positivi.

c) Il test di provocazione composto da sforzo dopo assunzione dell'alimento può essere positivo anche 3-6 ore dopo il termine del test.

d) Il test di provocazione composto da sforzo dopo assunzione dell'alimento è positivo al raggiungimento della VO2 max.

## COMMISSIONE DIAGNOSTICA ALLERGOLOGICA (coordinatore Francesco Paravati)

### 1) Quale delle seguenti affermazioni è giusta riguardo al work-up allergologico nelle allergie alimentari?

**a) In caso di sospetta esofagite eosinofila, per la diagnosi, è necessario effettuare la biopsia esofagea.**

*Esofagite eosinofila (EoE) è malattia cronica a chiara eziologia atopica che colpisce sia adulti che pazienti in età pediatrica. Si sospetta l'EoE se si manifestano sintomi cronici di disfunzione e/o fibrosi esofagea. Una volta emesso il sospetto clinico, i pazienti, dopo aver completato una terapia massimale anti-reflusso con inibitori della pompa protonica (PPI), vengono sottoposti a un'endoscopia esofago-gastroduodenale (EGD). La diagnosi di EoE è confermata se la biopsia esofagea mostra almeno 15 eosinofili per campo (eos /HPF) come valore di picco in una o più biopsie esofagee.*

Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. J Allergy ClinImmunol 2011;128:3-20.

Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, et al. ESPGHAN Eosinophilic Esophagitis Working Group and the Gastroenterology Committee. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;58:107-18.

### 2) Quali dei seguenti alimenti ha il più elevato grado di cross-reattività clinica?

**b) Latte di mucca e latte di capra.**

*Il latte vaccino presenta maggiore omologia con il latte di bufala, pecora e capra in quanto i generi Bos (bovini), Ovis (ovini) e Capra (caprini) appartengono tutti alla famiglia dei bovidi ruminanti. Per esempio si stima che circa il 90-95% dei soggetti con allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) sia allergico anche al latte di capra. Invece le proteine del latte delle famiglie dei Suini (scrofa), Equini (cavalla ed asina) e Camelidi (cammella e dromedario), come anche quelle del latte umano, si differenziano maggiormente da quelle del latte vaccino. Per esempio si stima che solo il 4-17% dei soggetti con APLV abbia un'allergia crociata al latte equino.*

Restani P, Gaiaschi A, Plebani A, et al. Cross-reactivity between milk proteins from different animal species.Clin Exp Allergy 1999;29:997-1004.

Restani P, Beretta B, Fiocchi A, et al. Cross-reactivity between mammalian proteins. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;89:11-5.

### 3) Quale affermazione sul test di attivazione dei basofili (BAT) è falsa?

**b) Rappresenta uno strumento in grado di offrire un valore diagnostico aggiuntivo nella diagnosi delle allergie da inalanti.**

*Il test di attivazione dei basofili (BAT) è un esame di laboratorio che si propone, tramite la valutazione citofluorimetrica di marcatori di attivazione dei basofili, di simulare in vitro un test di scatenamento allergenico in vivo. La base su cui si fonda questo test è la dimostrazione di un cambiamento del fenotipo di membrana dei basofili attivati dopo incubazione in vitro con l'allergene. Sono stati identificati diversi marcatori di membrana dei basofili che in corso di attivazione vanno incontro ad up o a down regulation. I marcatori maggiormente studiati sono il CD63 ed il CD203c.*
*Nell'allergia agli inalanti, prick test cutanei, dosaggio di IgE specifiche per estratti allergenici e allergologia molecolare permettono di identificare sia la fonte allergenica sensibilizzante primaria, causa della sintomatologia, sia le molecole responsabili delle cross-reattività e ciò permette un'adeguata selezione dei pazienti da sottoporre a immunoterapia specifica (ITS). Inoltre, vi è disponibilità di marcatori sia biochimici (protei-*

*na cationica degli eosinofili, ossido nitrico) sia clinici in grado di valutare adeguatamente la risposta alla terapia. Tranne casi particolari, quindi, il BAT non rappresenta uno strumento in grado di offrire un valore diagnostico aggiuntivo nella diagnosi delle allergie da inalanti.*
*Non sono disponibili marcatori in grado di predire con certezza l'avvenuta desensibilizzazione indotta dall'ITS al veleno di imenotteri. Infatti, il ruolo delle IgG4 specifiche, come marcatori di avvenuta protezione nei confronti dell'insetto indotta dalla ITS, è abbastanza controverso. Per la sua caratteristica di simulare in vitro un challenge e verificare anche quantitativamente la reattività dei basofili nei confronti dell'allergene, il BAT può essere utilizzato in corso di ITS.*
*Il BAT deve essere considerato un ausilio diagnostico di terzo livello, che richiede esperienza e competenza professionale e per questo motivo non è consigliabile un uso indiscriminato e largamente diffuso a tutti i laboratori che si occupano di diagnostica allergologica.*

Ebo DG, Bridts CH, Hagendoren et al. Basophil activation test by flow cytometry: present and future applications in allergology. Cytometry B Clin Cytom 2008;74:201-10.

Hoffmann HJ, Santos AF, Mayorga C, et al. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. Allergy 2015;70:1393-405.

Ebo DG, Bridts CH, Hagendorens MM, et al. The basophil activation test in the diagnosis and follow-up of hymenoptera venom allergy: an alternative point of view. J Investig Allergol Clin Immunol 2008;18:493-4.

Žitnik SE, Vesel T, Avˇcin T et al. Monitoring honeybee venom immunotherapy in children with the basophil activation test. Pediatr Allergy Immunol 2012;23:166-72.

Eržen R, Košnik M, Silar M et al Basophil response and the induction of a tolerance in venom immmunotherapy: a long-term sting challenge study. Allergy 2012;67:822-30.

Kleine-Tebbe J, Erdmann S, Knol EF, et al. Diagnostic tests based on human basophils: potentials, pitfalls and perspectives. Int Arch Allergy Immunol 2006;141:79-90.

## 4) Quale affermazione sul test di provocazione nasale allergene specifico (NAPT) è falsa?

**d) È confinato esclusivamente a scopi di ricerca.**

*Il test di provocazione nasale allergene specifico (NAPT) viene impiegato in ambito di ricerca per lo studio dei meccanismi fisio-patogenetici della rinite, nonché per valutare l'efficacia di un trattamento. In particolare, l'esecuzione longitudinale del test può essere utile per valutare l'efficacia di un'immunoterapia allergene specifica mediante l'identificazione della dose massima necessaria per riprodurre sintomi nasali (dose soglia). Tuttavia, l'impiego del NAPT non è confinato alla mera area di ricerca. Soprattutto nell'area mediterranea, ad alta complessità aero-biologica, molti pazienti con rinite allergica risultano polisensibilizzati. In tali casi, NAPT può essere utile prima di intraprendere un trattamento con immunoterapia specifica non solo per verificare la gravità dei sintomi ma anche al fine di selezionare il prodotto da impiegare. Inoltre, il NAPT è indicato nei casi in cui sensibilizzazione e storia clinica del paziente sono discordanti, inclusa l'evenienza di mancata evidenza di atopia sistemica nonostante una storia suggestiva di rinite allergica (la cosiddetta rinite allergica locale).*

Augé J, Vent J, Agache I, et al. Position Paper on the Standardization of Nasal Allergen Challenges. Allergy 2018.doi: 10.1111/all.13416.

Agache I, Bilò M, Braunstahl GJ, et al. In vivo diagnosis of allergic diseases–allergen provocation tests. Allergy 2015;70:355-65.

Rondón C, Campo P, Togias A, et al. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management. J Allergy Clin Immunol 2012;129:1460-7.

## 5) Quale procedimento diagnostico è più adatto nel caso di reazioni anafilattiche perioperatorie, per confermare o escludere la responsabilità di curari, ipnotici e morfinici?

**b) Dosare le IgE specifiche per l'ammonio quaternario ed eseguire prick test (e, qualora negativi, intradermoreazioni) dopo 4-6 settimane dalla reazione per tutti i suddetti farmaci, secondo concentrazioni standardizzate.**

*Il bilancio di una reazione anafilattica perioperatoria va eseguito almeno 4-6 settimane dopo la reazione. È possibile ritardare tale bilancio, in quanto è stato dimostrato che i test cutanei ai curari restano positivi nel paziente allergico per oltre 30 anni dopo la reazione. Per le reazioni sospette a curari, occorre eseguire prick test et intradermoreazioni. Immediatamente dopo la reazione, o al momento del bilancio, è utile richiedere anche il dosaggio delle IgE specifiche all'ammonio quaternario, contenuto nei curari. Per quanto riguarda ipnotici e morfinici, i soli test cutanei sono ad oggi risultati utili per raggiungere una diagnosi di ipersensibilità di tipo allergico. I test cutanei per curari, ipnotici e morfinici, vanno eseguiti a concentrazioni standardizzate, validate in varie pubblicazioni, al fine di evitare i falsi positivi e le reazioni locali di istamino-liberazione non specifica. Per quanto riguarda il test di provocazione, esso ad oggi non è indicato né contemplato nelle attuali linee-guida.*

Tacquard C, Collange O, Gomis P, et al. Anesthetic hypersensitivity reactions in France between 2011 and 2012: the 10th GERAP epidemiologic survey. Acta Anaesthesiol Scand 2017;61:290-9.

Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L; Working Group of the SFAR and SFA, Aberer W, Terreehorst I, Brockow K, Demoly P; ENDA; EAACI Interest Group on Drug Allergy. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. J Investig Allergol Clin Immunol 2011;21:442-53.

Chiriac AM, Demoly P. Allergy to neuromuscular blocking agents. Presse Med 2016;45:768-73.

## 6) Indica l'affermazione corretta in merito alla cosiddetta "*Sindrome da Lipid Transfer Proteins* (LTPs)"

**c) I soggetti con allergia alle LTPs di alimenti vegetali (es. pesca) hanno minor rischio di reazioni gravi se presentano contemporanea sensibilizzazione alle LTP contenute nei pollini (es. Parietaria) e ai panallergeni termolabili (es. profiline o PR-10).**

*Nelle aree del Mediterraneo le Lipid Transfer Proteins(LTPs) rientrano tra le cause principali di allergia ad alimenti vegetali. La pesca è il frutto maggiormente coinvolto ed è probabilmente un sensibilizzante primario. La LTP della pesca (Pru p 3) è considerato il marker di sensibilizzazione a questa famiglia di proteine e maggiore è il livello di IgE specifiche per Pru p 3, maggiore è la probabilità di cross-sensibilizzazione alle LTPs contenute in alimenti botanicamente correlati e non correlati. Sebbene si tratti di allergeni resistenti al calore e alla digestione, clinicamente la sensibilizzazione alle LTPs si associa a quadri eterogenei, che vanno da forme asintomatiche, fino a casi di anafilassi anche grave. In alcuni casi l'allergia alle LTPs si manifesta clinicamente solo in presenza di cofattori (es. esercizio fisico, assunzione di FANS). Il rischio di reazioni sistemiche da LTPs alimentari sembra essere minore se presente contemporanea sensibilizzazione alle LTPs dei pollini e ai panallergeni termolabili (es. profiline o PR-10).*

Asero R, Arena A, Cecchi L, et al. Are IgE levels to foods other than rosaceae predictive of allergy in lipid transfer protein-hypersensitive patients? Int Arch Allergy Immunol 2011;155:149-54.

Romano A, Scala E, Rumi G, et al. Lipid transfer proteins: the most frequent sensitizer in Italian subjects with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. Clin Exp Allergy 2012;42:1643-53.

Gonzalez-Mancebo E,Gonzalez-de-Olano D, Trujillo MJ, et al. Prevalence of sensitization to lipid transfer proteins and profilins in a population of 430 patients in the south of Madrid. J Investig Allergol Clin Immunol 2011;21:278-82.

Scala E, Till SJ, Asero R, et al. Lipid transfer protein sensitization: reactivity profiles and clinical risk assessment in an Italian cohort. Allergy 2015;70:933-43.

## 7) Quale affermazione riguardo la diagnosi di allergia al latice è corretta?

**d) Il dosaggio degli allergeni molecolari ricombinanti per il latice è utile a discriminare le componenti allergeniche specifiche (genuine) da quelle cross-reattive.**

*La prevalenza dell'allergia al latice nei soggetti non atopici è inferiore al 1%, tuttavia rappresenta la causa principale di shock operatorio in età pediatrica.*
*Il work-up diagnostico prevede una accurata anamnesi, l'esecuzione del prick test con estratto allergenico (specificità pari al 100%,sensibilità del 50-93%), il dosaggio delle IgE specifiche: k82 (specificità pari al 100% nei soggetti non atopici, 70% negli atopici e sensibilità del 95%) e il dosaggio degli allergeni molecolari ricombinanti per il latice: rHev b 5, rHev b 6.01, rHev b 6.02 risultano spesso positivi negli operatori sanitari, rHev b 6.01, rHev b 6.02 sono coinvolti nelle cross-reattività con kiwi, banana, avocado, castagna (alimenti maggiormente imputati), rHev b 1 e rHev b 3 sono spesso positivi nei soggetti multi operati e non sono coinvolti nelle reazioni crociate, la profilina rHev b 8 da sola non impone un ambiente latex-free. Il test di provocazione viene eseguito eccezionalmente.*

Michavila Gomez AV, BelverGonzalez MT, Cortés Alvarez N, et al.; Drugallergy Work Group of the Spanish Society of PediatricAllergy, Immunology (SEICAP). Perioperative anaphylactic reactions: review and procedure protocol in paediatrics. Allergol Immunopathol (Madrid) 2015;43:203-14.

Kelly KJ, Sussman G. Latex allergy: where are we now and how did we get there? J Allergy Clin Immunol Pract 2017;5:1212-6.

Bailey M, Norambuena X, Roizen G, et al. Latex allergy in a paediatric hospital. Characteristics and risk factors. Rev Chil Pediatr 2016;87:468-73.

Quercia O, Stefanini GF, Scardovi A, et al. Patients monosensitized to Hev b 8 (Heveabrasiliensis latex profilin) may safely undergo major surgery in a normal (non-latex safe) environment. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2009;41:112-6.

## 8) Quale affermazione è corretta riguardo la diagnosi di anafilassi alimentare indotta dall'esercizio fisico?

**c) Il test di provocazione composto da sforzo dopo assunzione dell'alimento può essere positivo anche 3-6 ore dopo il termine del test.**

*Nell'anafilassi alimentare indotta da sforzo, occorre sempre ricercare possibili cofattori che possano aver indotto la reazione, quali soprattutto l'assunzione di anti-infiammatori non steroidei. In generale, i test cutanei sono positivi per l'alimento sospetto, ma a volte risultano negativi. Il test di provocazione con l'alimento risulta generalmente negativo, e il paziente può consumarlo senza presentare alcuna reazione allergica. Il gold standard per la diagnosi è rappresentato dal test di provocazione alimentare seguito da test da sforzo. A volte, secondo alcune équipe, è utile somministrare al paziente anche un anti-infiammatorio non steroideo, che aumenta l'assorbimento intestinale dell'allergene. Le reazioni avvengono tipicamente nel corso dello sforzo fisico, ma possono comparire anche a 3-6 ore di distanza dallo stesso.*

Deschildre A, Lejeune S, Cap M, et al. Food allergy phenotypes: the key to personalized therapy. Clin Exp Allergy 2017;47:1125-37.

Feldweg AM. Food-dependent, exercise-induced anaphylaxis: diagnosis and management in the outpatient setting. J Allergy Clin Immunol Pract 2017;5:283-8.

Kleiman J, Ben-Shoshan M. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis with negative allergy testing. BMJ Case Rep 2014. doi:10.1136/bcr-2013-202057.

Robson-Ansley P, Du Toit G. Pathophysiology, diagnosis and management of exercise-induced anaphylaxis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2010;10:312-7.