

Allergia al lattice

Latex allergy

A cura della Commissione Malattie Allergiche Rare della SIAIP

Stefania Arasi¹, Simona Barni², Lucia Caminiti³, Riccardo Castagnoli⁴,
Mattia Giovannini², Lucia Liotti⁵, Carla Mastrorilli⁶, Francesca Mori²,
Luca Pecoraro⁷, Francesca Saretta⁸, Elio Novembre² (coordinatore)

¹ Ricerca Traslazionale nell'Area delle Specialità Pediatriche, Unità di Allergologia, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", IRCCS, Roma; ² Allergologia, Dipartimento di Pediatria, Ospedale Pediatrico Meyer, Firenze; ³ Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva "G. Barresi", UOS Allergologia Pediatrica, UOC Pediatria, AOU Policlinico "G. Martino", Messina; ⁴ Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, IRCCS Policlinico "San Matteo", Pavia; ⁵ UOC Pediatria, AOU Ospedali Riuniti Ancona, Presidio Ospedaliero di Alta Specializzazione "G. Salesi", Ancona; ⁶ UOC Pediatria e Pronto Soccorso, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico, Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII", Bari; ⁷ UOC Pediatria, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Odontoiatriche, Ginecologiche e Pediatriche, Università di Verona; ⁸ SOC Pediatria, Ospedale Latisana-Palmanova, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine

RIASSUNTO

Nonostante gli sforzi profusi negli ultimi decenni per mitigare le conseguenze di questa malattia, l'allergia al lattice di gomma naturale continua a essere un problema sanitario rilevante, oltre che una delle principali preoccupazioni nell'ambiente di lavoro in molti paesi del mondo, soprattutto in quelli in via di sviluppo. Le categorie di pazienti con maggiore e frequente esposizione al lattice (come quella sanitarie e, in ambito pediatrico, i soggetti sottoposti a ripetuti interventi chirurgici, ad esempio coloro che sono affetti da spina bifida e malformazioni uro-genitali) sono a maggior rischio di sviluppare sensibilizzazione e allergia. Lo scopo di questa revisione è fornire un aggiornamento delle attuali conoscenze e raccomandazioni pratiche in termini epidemiologici, diagnostici e gestionali (incluse prevenzione e terapia) al fine di guidare un corretto riconoscimento e contenimento di questa condizione potenzialmente fatale.

PAROLE CHIAVE: allergia al lattice, diagnostica molecolare, gestione, pediatria, prevenzione, spina bifida

SUMMARY

Despite the efforts made in recent decades to mitigate the consequences of this disease, natural rubber latex allergy continues to be a major health problem, as well as in the workplace in many countries around the world, especially in those developing. The categories of patients with greater and frequent exposure to latex (such as health care professionals and, in the pediatric field, subjects who underwent repeated surgery, e.g. those suffering from spina bifida e urogenital malformations) have an increased risk of developing sensitization and allergy to latex. This review aims to provide an overview of current knowledge and practical recommendations with a focus on epidemiology, diagnostics and management (including both prevention and therapy) in order to guide a correct recognition and containment of this potentially fatal condition.

KEY WORDS: latex allergy, molecular diagnostics, management, pediatrics, prevention, spina bifida

Questionario ECM FAD
disponibile dal 10 gennaio 2023 su:
www.siaip.it

CORRISPONDENZA

Stefania Arasi

stefania.arasi@opbg.net

Conflicto di interessi: gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

Come citare questo articolo: Commissione Malattie Allergiche Rare della SIAIP, a cura della. Arasi S, Barni S, Caminiti L, et al. Allergia al lattice. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2022;36(03):10-27. <https://doi.org/10.53151/2531-3916/2022-12>

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Introduzione

Il termine “lattice” o “latice” (in inglese, *latex*) deriva dalla parola spagnola “latte” e descrive la linfa bianca lattiginosa secreta da un tronco inciso. Migliaia di piante producono questo liquido lattiginoso ma al giorno d’oggi la linfa dell’albero della gomma – l’*Hevea brasiliensis*, originario della Amazzonia – è la principale fonte del lattice della gomma naturale (*Natural Rubber Latex*, NRL) prodotto commercialmente ¹.

Intorno al 1840, è stato messo a punto il processo di vulcanizzazione, che ha risolto il problema della instabilità degli oggetti di gomma e ha permesso la produzione di materiali flessibili da subito utilizzati in campo medico, soprattutto guanti e altri prodotti come cateteri, lacci, preservativi ecc. Tutti questi prodotti contengono le numerose proteine del lattice capaci di indurre una risposta immunologica nei soggetti sensibilizzati.

Nel 1927 sono stati pubblicati in Germania i primi due casi relativi all’insorgenza di reazioni immediate al latex, ma il primo vero report risale al 1979, quando è stata descritta una reazione immediata orticarioide dopo contatto con guanti di lattice ¹.

Successivamente, e fino agli anni ’90, sono stati descritti molti altri casi ². L’aumentata esposizione a prodotti in lattice e, soprattutto, ai guanti in ambiente sanitario, nonché nell’industria alimentare, ha rappresentato il fattore determinante l’aumento di prevalenza della malattia. Di conseguenza anche l’interesse scientifico, come evidenziato dal numero delle pubblicazioni internazionali, è cresciuto parallelamente fino a raggiungere il picco alla fine degli anni ’90 ¹.

La produzione di guanti a basso contenuto allergenico, la riduzione o la messa al bando di guanti in lattice in alcuni paesi e le campagne *ad hoc* di salute pubblica hanno portato a una significativa riduzione della allergia al lattice negli anni successivi. Tuttavia, la produzione di gomma naturale a livello mondiale rimane elevata e addirittura in crescita. Infatti nel 2020 ammontava a circa 13 milioni di tonnellate, rispetto alle 6,8 tonnellate del 2000. Pertanto, la malattia continua a essere globalmente un problema di salute pubblica ³ e deve essere conosciuta e adeguatamente trattata.

Epidemiologia e fattori di rischio

L’allergia al lattice si può manifestare sia nel bambino che nell’adulto. Dati specifici sulla popolazione pediatrica sono scarsi. In uno studio condotto su 1.175 bambini della scuola elementare ⁴ solo 8 bambini (0,7%) avevano uno *skin prick test* (SPT) positivo per lattice e nes-

suno aveva manifestazioni cliniche di allergia. Il tasso di prevalenza della sensibilizzazione e della allergia al lattice è strettamente associato al grado di esposizione, è elevato soprattutto nei soggetti esposti per motivi professionali, come gli operatori della sanità, o in soggetti esposti per motivi medici.

La popolazione a maggior rischio di sensibilizzazione e allergia al lattice è rappresentata dai pazienti che sono sottoposti a ripetuti interventi chirurgici (ad esempio pazienti con spina bifida o altre malformazioni) oppure sottoposti a ripetute anestesie o cateterizzazioni (ad esempio pazienti con anomalie urogenitali, anomalie cloacali, e diabetici in terapia con insulina) ⁵⁻⁸. Molte di queste condizioni mediche esordiscono già in età pediatrica (Tab. I).

In particolare, la massima prevalenza di sensibilizzazione al lattice è stata riportata nei pazienti pediatrici con spina bifida, in cui varia dal 26% ⁹ al 47,9% ^{8,10,11}.

Con l’attuazione di misure *latex free* sin dalla nascita in bambini con spina bifida, comparati con i controlli storici, risulta che la prevalenza di sensibilizzazione al lattice è diminuita, precisamente: dal 26,7 al 4,5% nello studio spagnolo di Nieto et al. che ha confrontato 15 bambini con spina bifida prima della introduzione nel 1994 delle misure preventive e 22 bambini nati dopo quella data ⁹; e dal 55 al 5% nello studio tedesco di Blumchen et al. ¹¹, in cui sono stati comparati 120 bambini con spina bifida operati dopo l’introduzione delle misure *latex-free* con 87 bambini di età comparabile operati in precedenza senza prevenzione (Tab. II).

Gli operatori sanitari (come medici, infermieri, dentisti, biologi, ecografisti, ostetriche) sono la classe professionale maggiormente colpita da allergia al lattice a causa

Tabella I. Patologie associate ad un aumentato rischio di sensibilizzazione a lattice ³. *Clinical conditions associated with increased risk of latex sensitization* ³.

Patologie associate ad aumentato rischio di sensibilizzazione a lattice
Spina bifida
Anomalie uro-genitali
Malformazioni ano-rettali
Fistola tracheo-esofagea
Anomalie congenite multiple
Derivazione ventricolo-peritoneale
Paralisi cerebrale
Tetraplegia
Prematurità
Atopia

Tabella II. Prevalenza di sensibilizzazione e allergia al lattice nella popolazione pediatrica generale ed esposta a fattori di rischio. *Prevalences of latex sensitization and latex allergy in the general and high risk pediatric population.*

Popolazione studiata	Allergia al lattice	Sensibilizzazione al lattice	Paese	Autore, anno	Ref.
Popolazione generale	0	0,7%	Italia	Bernardini, 1998	4
Pazienti con spina bifida	8,5%	25%	Italia	Bernardini, 1998	12
		47,9%	Germania	Cremer, 2010	10
	37%	55%	Germania	Blumchen, 2010	11
		16%	Turchia	Ozkaya, 2010	13
	1%	10,4%	Turchia	Bozkurt, 2010	14
	31%	45%	Singapore	Chua, 2013	15
		26,7%	Spagna	Nieto, 2002	9
Pazienti con spina bifida operati in ambiente <i>latex free</i>		4,5%	Spagna	Nieto, 2002	9
	0,8%	5%	Germania	Blumchen, 2010	11
Pazienti con mielomeningocele	20%	25%	Brazile	Bueno de Sa, 2013	5
		30,6%	Iran	Majed, 2009	16
Pazienti atopici	1,5%	3%	Italia	Novembre, 1997	17
	2,6%	3,9%	Italia	Meglio, 2002	18
	2,7%	4%	Egitto	El-Sayed, 2014	19
	0,5%	3,8%	Portogallo	Jorge, 2006	20

del frequente e continuativo utilizzo di guanti di lattice negli anni '80-'90 per prevenire la trasmissione di malattie infettive, quali il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e il virus dell'epatite C (HCV)²¹⁻²³ a causa del piccolo epidemico di quegli anni. Essi sono stati sottoposti a esposizione al lattice sia per il contatto con il contenuto allergenico dei guanti, sia per l'inalazione dell'allergene trasportato nell'aria dalla polvere di amido che si libera quando i guanti vengono indossati. Con l'introduzione delle misure preventive la sensibilizzazione tra gli operatori sanitari è andata progressivamente diminuendo^{24,25}. In particolare, uno studio condotto in un centro di dermatologia di terzo livello danese ha evidenziato che la prevalenza della sensibilizzazione al lattice di gomma naturale è scesa dal 6,1% nel 2002-2005 all'1,9% nel 2006-2009, fino all'1,2% nel 2010-2013 ($p < 0,0001$). La prevalenza dell'allergia clinica al lattice di gomma naturale è parallelamente diminuita dall'1,3% nel 2002-2005 allo 0,5-0,6% nel 2006-2013 ($p < 0,004$)²⁵. Comunque, il rischio di sensibilizzazione e allergia rimane ancora oggi significativo, soprattutto nei paesi che non possiedono risorse adeguate per l'attuazione delle misure preventive o con il rischio di ulteriore esposizione ad altri prodotti contenenti lattice⁸. Secondo lo studio condotto da Wu et al. la prevalenza di allergia e sensibilizzazione al lattice tra gli operatori sanitari è rispetti-

vamente del 9,7 e del 12,4%. Questo lavoro ha preso in esame studi condotti in differenti paesi tra il 2009 e il 2015 analizzando in totale 19.233 partecipanti⁴. Un'analisi aggregata di 11 questionari epidemiologici pubblicati tra il 2006 e il 2015 derivanti da diversi paesi (8 dei quali provenienti da paesi in via di sviluppo) evidenzia, nel personale sanitario, una prevalenza sensibilmente minore ma sempre significativa (5,1% di sensibilizzazione allergica e 4,2% di allergia al lattice)²⁶. Oltre agli operatori sanitari, altre classi di lavoratori, tra cui operai dell'industria della gomma, parrucchieri, casalinghe, ricercatori che lavorano nel settore della biologia o della chimica, giardinieri, addetti alla manipolazione del cibo, sono a elevato rischio di sviluppare allergia al lattice^{3,27,28} (Tab. III). Anche l'atopia è stata riportata come un fattore di rischio per sviluppare sensibilizzazione e allergia al lattice. In generale, se nella popolazione generale dei bambini la percentuale di sensibilizzazione al lattice è di circa 1%⁴, essa sale al 3-5% nei bambini atopici (17-20) e di questi circa la metà ha manifestazioni cliniche (Tab. II). Altri fattori che sono stati associati ad un maggior rischio includono fattori genetici (fenotipo HLA-DR e polimorfismi nel promoter delle interleuchine 13 e 18)²⁹ e dermatite alle mani che, a causa dell'alterazione di barriera, favorisce il passaggio di allergeni del lattice²⁶.

Tabella III. Professioni e altre situazioni in cui l'esposizione al lattice è frequente. *Professional categories and other situations in which exposure to latex is frequent.*

Professioni e altre situazioni in cui l'esposizione al lattice è frequente
Medici e altre professioni sanitarie
Addetti alla manipolazione del cibo/lavoratori della ristorazione
Lavoratori domestici
Parrucchieri
Operai dell'industria della gomma
Personale di sicurezza, poliziotti, vigili del fuoco
Utilizzatori di preservativi
Muratori
Pittori
Addetti alle pompe funebri
Fiorai

Vale la pena ricordare che l'allergia al lattice non esiste esclusivamente nelle figure professionali sopra menzionate; infatti ci sono evidenze secondo cui la popolazione generale che non ha contatto professionale con

il lattice possa sviluppare sensibilizzazione allergica e, quindi, allergia al lattice ³⁰.

In conclusione, l'allergia al lattice rimane una patologia ancora importante da un punto di vista epidemiologico, a causa della ancora ampia gamma di prodotti che contengono lattice ⁸ e della difficoltà di numerosi paesi ad adottare efficaci misure di prevenzione.

Allergeni e sensibilizzazione allergica

Il lattice naturale è composto da acqua (55-65%), gomma cis-1,4-poliisoprene (34%), zuccheri (1,0-2,0%), glicosidi steroli (0,1-0,5%), resine (1,5-3,5%), ceneri (0,5-1,0%) e, infine, proteine (2-3%) ³¹.

Le componenti allergeniche del lattice (*Hevea brasiliensis*, Hev b 1-15), ufficialmente incluse nella nomenclatura dell'*International Nomenclature Committee of Allergens* (IUIS), sono elencate qui di seguito e presentate in Tabella IV ^{32,33}. Per una corretta interpretazione della terminologia si rimanda al Box 1.

- Hev b 1, o fattore di allungamento del lattice, è una proteina di 14 kDa coinvolta nella sintesi del poliisoprene. È un allergene maggiore per i pazienti con spina bifida e un allergene minore negli operatori sa-

Tabella IV. Componenti allergenici del lattice *Hevea brasiliensis* (Hev b) e loro rilevanza clinica. *Allergenic components of Hevea brasiliensis (Hev b) and their clinical relevance.*

Allergene	Nome comune	Peso molecolare (kDa)	Rilevanza come allergene per gli utilizzatori di guanti in lattice	Rilevanza come allergene in soggetti con spina bifida
Hev b 1	Fattore di allungamento della gomma (REF)	14,7	Minore	Maggiore
Hev b 2	β -1,3-glucanasi	35,1	Minore	Minore
Hev b 3	Piccola particella proteica della gomma	22,4	Minore	Maggiore
Hev b 4	Componente complesso lutoide con microelica	53-55	Minore	Minore
Hev b 5	Proteina acidica	16	Maggiore	Maggiore/Minore
Hev b 6	Eveina	21	Maggiore	Minore
Hev b 7	Patatina-like	42	Minore	Minore
Hev b 8	Profilina	15	Minore	Minore
Hev b 9	Enolasi	47,7	Minore	Minore
Hev b 10	Superossido dismutasi	26	Minore	Minore
Hev b 11	Chitinasi classe I	33	Minore	Minore
Hev b 12	<i>Lipid Transfer Protein</i> (LTP)	9,3	Minore	Minore
Hev b 13	Esterasi	43	Minore	Minore
Hev b 14	Evamina	29,5	Minore	Minore
Hev b 15	Inibitore della serin proteasi	7,5	Minore	Minore

Box 1. Definizioni di allergene primario e secondario, allergene maggiore e minore ³⁴. Definitions of primary and secondary allergens, major and minor allergens ³⁴.

Allergene primario: allergene direttamente responsabile di sensibilizzazione primaria (specie-specifica e genuina).

Allergene secondario: allergene derivante da cross-reattività, ossia la capacità di un antigene di legarsi a un anticorpo precedentemente prodotto per un antigene differente.

Allergene maggiore: allergene che è riconosciuto dalle IgE specifiche in più del 50% dei soggetti allergici a una specifica sostanza allergenica (es. lattice).

Allergene minore: allergene che è riconosciuto dalle IgE specifiche in meno del 50% dei soggetti allergici ad una specifica sostanza allergenica (es. lattice).

Il concetto di allergene “maggiore” e “minore” potrebbe far pensare a una maggiore o minore rilevanza clinica; tuttavia, non sempre tale principio è valido. Alcuni allergeni possono essere riconosciuti da più del 50% dei soggetti allergici a una specifica sostanza allergenica (quindi per definizione essere allergeni maggiori) ma le IgE specifiche verso tali allergeni possono rappresentare solo una piccola frazione di tutte le IgE specifiche per tale sostanza allergenica.

nitari. Non essendo solubile in acqua, la sua disponibilità per inalazione è bassa.

- Hev b 2 è un allergene secondario di 34 kDa appartenente al gruppo delle proteine di difesa delle piante. A seconda della regione geografica, dal 5 al 15% dei pazienti allergici è sensibilizzato. Non sono state registrate differenze di sensibilizzazione tra i pazienti sottoposti a operazioni chirurgiche e tra gli operatori sanitari.
- Hev b 3 appartiene al gruppo delle particelle di gomma e ha un peso molecolare di 24-27 kDa. Condivide la sua funzione biologica con Hev b 1 e, come Hev b 1, è insolubile e rappresenta il principale allergene nei pazienti con spina bifida.
- Hev b 4 è una proteina con microelica di 50-57 kDa. La sua sensibilizzazione clinica è ancora indeterminata sebbene si osservi nel 39% degli operatori sanitari.
- Hev b 5 è una proteina strutturale acida di 16 kDa la cui funzione biologica è sconosciuta. È il principale allergene nei diversi gruppi a rischio, essendo riscontrato nel 92% degli operatori sanitari e nel 56% dei pazienti con spina bifida. Per ragioni che rimangono poco chiare, la sua prevalenza varia da regione a regione. Hev b 5 presenta isoforme multiple ed esiste in quantità molto piccole in estratti non aminoacidici come quelli usati nella diagnosi. Hev b 5 mostra omologia con la proteina acida del kiwi e altri frutti.
- Hev b 6, o proheveina (precursore di heveina, Hev b 6.01), è un allergene di 20 kDa che appartiene alla

classe I delle chitinasi. Ha una funzione difensiva, in quanto degrada la chitina, un componente delle pareti cellulari dei funghi e dell'esoscheletro degli insetti. La processazione porta a due frammenti allergenici, l'N-terminale o heveina (Hev b 6.02) e il C-terminale (Hev b 6.03), che agiscono in modo indipendente. Heveina è il più importante dei due e rappresenta un allergene maggiore negli operatori sanitari rispetto ai pazienti con spina bifida. La sua sequenza mostra un'identità > 50% con le chitinasi di frutti come banana, avocado e castagno, dando così origine alla cosiddetta *latex-fruit syndrome*, che è inclusa nelle sindromi da reattività crociata tra allergeni del lattice e della frutta ²⁹.

- Hev b 7 è una proteina di 43 kDa che è più del 50% omologa con la patatina, una proteina di deposito delle *Solanaceae*; si spiega così la cross-reattività con queste piante. Hev b 7 è riconosciuto dal 23 al 45% dei pazienti ed è, quindi, un allergene rilevante ma non maggiore.
- Hev b 8 è la profilina del lattice. Questo allergene secondario di 14 kDa appartiene alle profiline, un gruppo di panallergeni che sono diffusi nelle piante. Per questo motivo può esserci reattività crociata tra Hev b 8 e le profiline polliniche.
- Hev b 9 è un' enolasi di 52 kDa che reagisce *in vitro* con l'enolasi dei funghi dei generi *Cladosporium* e *Alternaria*.
- Hev b 10 è un allergene secondario di 26 kDa con funzione di superossido-dismutasi e omologia con enzimi della stessa funzione in *Aspergillus*.
- Hev b 11 è un allergene secondario di 30 kDa appartenente al gruppo della chitinasi di classe I. La reattività crociata con heveina (Hev b 6.02) è bassa e il suo coinvolgimento nella reattività crociata con i frutti non è noto.
- Hev b 12 è una proteina di trasferimento dei lipidi di 43 kDa. Si tratta di un panallergene vegetale diffuso nell'area mediterranea e incluso nel gruppo delle proteine di difesa.
- Hev b 13 è un allergene secondario di 42-46 kDa; la sua prevalenza è stata segnalata tra il 18 e il 27% dei soggetti allergici al lattice, con prevalenza più elevata negli operatori sanitari.
- Hev b 14, noto anche come evamina, è un allergene di 30 kDa appartenente al gruppo delle chitinasi. La sua rilevanza clinica resta da determinare, sebbene sia stato identificato come uno dei principali allergeni nella popolazione taiwanese.
- Hev b 15 è un inibitore della serina proteasi da 7,5 kDa. Il suo ruolo è attualmente da definire.

Tradizionalmente i test per la valutazione delle IgE spe-

cifiche (sIgE) al lattice si basavano sulla quantificazione delle sIgE sieriche dirette contro estratti di allergeni naturali grezzi. Tuttavia, una sIgE positiva nei confronti degli estratti grezzi dovrebbe essere sempre interpretata con cautela in quanto potrebbe semplicemente riflettere una sensibilizzazione crociata piuttosto che una vera allergia. Ad esempio, per il lattice, è stato dimostrato che strutture onnipresenti come α -1,3-fucosio e β -1,2-xilosio (che sono caratterizzate da determinanti di carboidrati cross-reattivi (CCD) presenti sulle glicoproteine delle piante), α -1,3-fucosio contenente CCD di glicoproteine del veleno di imenotteri e profiline vegetali possono determinare dei risultati falsi positivi^{35,36}. Pertanto, il dosaggio delle sIgE non deve essere utilizzato isolatamente per diagnosticare l'allergia al lattice mediata da IgE, ma deve essere affiancato dalla cosiddetta *Component Resolved Diagnosis* (CRD), che non si basa su preparati di estratti grezzi ottenuti da allergeni nativi, ma su anticorpi sIgE diretti verso i singoli componenti purificati da fonti naturali o prodotti con tecniche ricombinanti³⁴. La CRD consente una migliore discriminazione tra allergia e sensibilizzazione clinicamente irrilevante e la creazione di profili di sensibilizzazione personalizzati³⁷.

I test IgE specifici per le componenti disponibili in commercio per il lattice naturale sono generalmente ricombinanti non glicosilati (r) Hev b 1, 3, 5, 6.01, 6.02, 8, 9 e 11³⁸. In particolare, rHev b 5 e 6 e in misura minore anche rHev b 1 e 3 (entrambe proteine associate a particelle di gomma) hanno dimostrato di essere i biomarcatori più importanti per diagnosticare una vera allergia al lattice IgE-mediata. La sensibilizzazione a Hev b 5 e 6 si riscontra principalmente negli operatori sanitari e in misura minore anche nei bambini affetti da spina bifida e meningomielocele. Viceversa, alcuni pazienti, principalmente i bambini con spina bifida, sono sensibilizzati a Hev b 1 e Hev b 3, che sono presenti quasi esclusivamente nelle piante che producono gomma e sono, pertanto, più raramente responsabili di cross-reazioni con allergeni omologhi presenti nella frutta/pollini (e responsabili della *latex-fruit syndrome*)³⁹. Al contrario, la sensibilizzazione a Hev b 8 (profilina) generalmente, seppur non sempre, indica una cross-reattività non rilevante dal punto di vista clinico⁴⁰. A conferma di quanto sopra citato, in una ampia casistica riportata da Ebo et al., in tutti i pazienti la diagnosi di allergia al lattice IgE-mediata è stata definita dalla combinazione Hev b 1, 3, 5 e 6.02³⁷. Oltre tre quarti dei pazienti sono risultati positivi per Hev b 5 e/o 6.02. Un numero limitato ha anche mostrato positività per Hev b 1 e/o Hev b 3. Al contrario, nessuno degli individui che ha mostrato una sensibilizzazione al lattice non rilevante dal punto di vista clinico è risultato positivo per uno di questi componenti, ma il

75% di loro ha presentato positività per Hev b 8. Inoltre, è importante sottolineare che, poiché tutti i componenti del lattice disponibili sono proteine non glicosilate, essi costituiscono uno strumento utile per discriminare i risultati positivi alle sIgE al lattice clinicamente irrilevanti risultanti da una sensibilizzazione al CCD di origine vegetale e di invertebrati.

Pertanto, i pazienti che soffrono di un'allergia al lattice IgE-mediata possono mostrare profili di sensibilizzazione e fenotipi clinici distinti, che saranno descritti più in dettaglio di seguito.

Vie di esposizione degli allergeni del lattice

Poiché l'allergia al lattice colpisce non solo i professionisti sanitari e quelli che usano frequentemente guanti in lattice, ma anche la popolazione generale senza esposizione professionale ai prodotti in lattice, è importante conoscere le possibili vie di esposizione agli allergeni del lattice⁸.

Contatto diretto con la pelle

Il contatto diretto con la pelle con prodotti derivati dal lattice è la via principale per lo sviluppo di un'allergia al lattice. Gli studi sugli operatori sanitari hanno suggerito che la sensibilità al lattice sembra aumentare con il tempo di esposizione⁸. Oltre ai guanti e ai dispositivi medici contenenti lattice che sono stati oggetto di notevole attenzione, migliaia di prodotti possono contenere lattice di gomma naturale che è presente nel prodotto stesso o nella confezione oppure viene introdotto durante il processo di fabbricazione o lo stoccaggio.

Contatto diretto con le mucose

I pazienti con spina bifida o sottoposti a interventi chirurgici multipli saranno, invece, sensibilizzati dal contatto diretto dei dispositivi contenenti lattice con i loro fluidi corporei e le mucose^{8,41}. Come specificato precedentemente, mentre Hev b 5 e Hev b 6 (in particolare il dominio hevein Hev b 6.02) sono stati riconosciuti come allergeni maggiori negli operatori sanitari, i pazienti con spina bifida hanno prevalentemente una reattività IgE a Hev b 1, Hev b 3 e Hev b 5.

Esposizione aerea al lattice

Gli allergeni del lattice presenti nell'aria possono essere inalati e causare reazioni allergiche. Due delle principali fonti di allergeni del lattice inalabili includono le particelle di amido di mais che vengono utilizzate nella polvere dei guanti in lattice e le polveri di pneumatici (soprattutto per coloro che vivono vicino a una strada trafficata)⁸. Per evitare che si attaccassero, i guanti in lattice venivano generalmente prodotti aggiungendo

particelle di amido di mais in polvere. Le proteine allergeniche del lattice dei guanti possono attaccarsi alle particelle di polvere e disperdersi nell'aria, causando reazioni allergiche. È stato dimostrato che l'introduzione di guanti senza polvere di mais comporta una riduzione significativa della prevalenza dell'allergia al lattice (vedi *Management: prevenzione e terapia*).

Contaminazione da lattice in alimenti e medicinali

È stato riportato che le allergie al lattice possono essere anche causate da:

- alimenti contaminati da lavoratori che indossano guanti in lattice;
- medicinali/vaccini contaminati da contenitori o dispositivi medici contenenti lattice. La gomma naturale è un materiale ampiamente utilizzato per additivi alimentari, imballaggi e dispositivi medici ⁴¹. *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* ha stilato un elenco aggiornato delle confezioni dei vaccini che contengono lattice ⁴².

Reattività crociata con alimenti vegetali

I frutti tropicali (come avocado), ma anche frutti come banana, castagna e kiwi contengono proteine che possono determinare cross-reazioni con il lattice ³⁹.

In conclusione, la gravità della allergia al lattice dipende significativamente dalla componente molecolare allergenica interessata, nonché dalla via, dal grado e dal numero di esposizioni. Il contatto diretto e massivo del lattice con le mucose si associa alla più alta percentuale di soggetti che si sensibilizzano e manifestano sintomi anche gravi di allergia al lattice (anafilassi) ⁴³.

Manifestazioni cliniche e cross reazioni

Le manifestazioni cliniche associate all'esposizione al lattice sono molteplici e meccanismi immunologici e non immunologici possono essere identificati alla loro base ⁴⁴. I meccanismi non immunologici possono causare dermatiti localizzate con comparsa di prurito, secchezza e iperemia cutanea nelle zone di contatto con il lattice che in questi casi agisce da agente irritante. Le reazioni basate su meccanismi immunologici possono essere di tipo I (IgE-mediate) e tipo IV (cellulo-mediate) (Tab. V). I quadri clinici delle reazioni IgE-mediate racchiudono uno spettro di reazioni che va da prurito, eritema e orticaria localizzati, fino a orticaria generalizzata, angioedema, rinite, congiuntivite, broncospasmo e shock anafilattico, che possono comparire dopo pochi minuti dall'esposizione al lattice. L'allergene può determinare una reazione attraverso varie vie. L'esposizione parenterale si associa con reazioni più gravi e repentine ⁴⁵.

Quando il contatto con l'allergene avviene per via inalatoria possono verificarsi rinocongiuntivite, orticaria diffusa, broncospasmo e, in alcuni casi, anafilassi. In età pediatrica è frequente la comparsa di manifestazioni cliniche cutanee dopo contatto con giocattoli, palloncini gonfiabili contenenti lattice o dopo procedure odontoiatriche.

Kimata ha riportato 9 casi di allergia al lattice in bambini di età inferiore all'anno di vita, i quali avevano manifestato edema o rash cutaneo al volto, broncospasmo, o anafilassi dopo esposizione al lattice. Tutti i bambini avevano uno SPT positivo per lattice; il contatto con l'allergene era avvenuto attraverso la mucosa orale (ciuccio, tettarella, palloncino), nasale (dispositivo per lavaggio nasale) o anale (cannula per clisma) ⁴⁶.

L'anafilassi è la manifestazione clinica più grave e può essere potenzialmente fatale portando a morte per insufficienza respiratoria e/o shock cardiocircolatorio. Generalmente si manifesta dopo un breve lasso di tempo dal contatto con il lattice. In casi di anafilassi intraoperatoria l'allergia al lattice va sempre indagata. La diagnostica di queste forme è spesso complessa e, seppure negli ultimi anni la percentuale di anafilassi intraoperatorie ascrivibili all'allergia al lattice sia in riduzione ⁴⁷, va posta in diagnosi differenziale con altri potenziali trigger intraoperatori come farmaci anestetici, miorelassanti e antibiotici. In una recente review, Ma et al. hanno analizzato 21 casi di anafilassi intraoperatoria in età pediatrica, in 7 casi l'allergene coinvolto era il lattice ⁴⁸.

Le reazioni immuno-mediate ritardate (tipo IV) possono essere associate agli additivi del lattice o al lattice stesso. Queste reazioni da contatto spesso coinvolgono le mani e

Tabella V. Meccanismi coinvolti delle reazioni avverse al lattice (da Parisi et al., 2021, mod.) ³. *Mechanisms involved in adverse reactions to latex (from Parisi et al., 2021, mod.)³.*

Tipo di meccanismo	Tipo di reazione	Manifestazioni cliniche
IgE-mediate	Tipo I - immediata	Es. orticaria, angioedema, rinite, congiuntivite, ostruzione bronchiale, anafilassi
Non IgE-mediate	Tipo IV - ritardata	Es. iperemia e secchezza cutanea, eritema, prurito, lesioni vescicolari (possono estendersi oltre il sito di contatto)
Non immune	Reazione irritativa	Es. iperemia cutanea, prurito, secchezza (non si estende oltre il sito di contatto)

sono dovute all'impiego di guanti in lattice. Possono presentarsi anche quadri di dermatite periorale in bambini sottoposti a ripetuti interventi di chirurgia odontoiatrica. Il lattice è infatti riportato tra i principali allergeni nelle dermatiti da contatto in età pediatrica. Quadri clinici di questo tipo possono verificarsi anche dopo utilizzo di diversi oggetti come parastinchi, pannolini o capi d'abbigliamento⁴⁹. In queste forme ritardate si evidenziano quadri clinici che possono comprendere prurito, iperemia, vescicole, lesioni crostose, desquamazione seguiti da uno stato di secchezza cutanea persistente e lichenificazione.

È rilevabile un fenomeno di cross-reattività tra il lattice e diversi allergeni del mondo vegetale legato al riconoscimento di epitopi strutturalmente simili (cross-sensibilizzazione). I principali allergeni cross-reattivi coinvolti sono stati identificati nelle profiline (Hev b 8), nelle patatine (Hev b 7 patatina-like e Sol t 1 della patata), nelle PR-3 (Hev b 6.02 e chitinasi di classe I), PR-2 (Hev b 2 β -1,3-glucanasi del lattice e L-ascorbato perossidasi del peperone) e PR-14 (Lipid Transfer Proteins). Le eveine del lattice, in particolare la Hev b 6.02, hanno un'omologia di circa il 70% con le chitinasi di classe I⁵⁰. È, dunque, possibile che soggetti sensibilizzati al lattice abbiano contemporaneamente delle sensibilizzazioni alle chitinasi presenti in alcuni alimenti in quanto termolabili e velocemente degradate a livello gastrico. Questo fenomeno spiega le reazioni prevalentemente localizzate in sede orale e limitate ad alimenti non cotti come frutta e vegetali. L'associazione tra queste cross-sensibilizzazioni rilevate e il loro impatto clinico non è sempre chiara.

Il 30-50% dei pazienti con allergia al lattice manifesta un'ipersensibilità ad alimenti di origine vegetale, specie se consumati freschi. Il primo caso di associazione tra

allergia al lattice e banana risale al 1991, seguito da altri lavori che segnalavano un'associazione con l'avocado e il kiwi. Nel 1994 Blanco et al.⁵¹ osservarono che in un gruppo di 25 pazienti con allergia al lattice circa il 50% aveva una o più ipersensibilità verso alimenti vegetali che definirono con il termine *latex-fruit syndrome* (LFS). Gli allergeni del lattice fino a oggi segnalati in casi di cross-reattività sono riportati nella Tabella VI³.

Un numero elevato di frutta e verdura è stato associato alla LFS. Tale connessione si basa su valutazioni cliniche, positività dei test cutanei ed identificazione delle componenti cross-reattive mediante utilizzo di allergeni naturali o ricombinanti (es. castagna, kiwi, avocado, banana, pomodoro, frutto della passione, papaia, mango, sedano, pepe ecc.). Ricci et al.⁵² hanno studiato una popolazione pediatrica italiana di 22 pazienti allergici al lattice, di questi il 36% presentava una LFS. Il kiwi era l'alimento maggiormente segnalato, seguito da castagna, pesca, melone, ciliegia e mela. Gli autori hanno rilevato una prevalenza statisticamente significativa della LFS nei pazienti con allergia al lattice moderata-grave rispetto a quelli con quadri clinici lievi.

In un recente studio multicentrico di Takemura et al.⁵³ sono stati arruolati 97 bambini con storia di allergia alla frutta fresca. Di questi il 76% presentavano un'allergia associata a sindrome orale allergica. I risultati del lavoro hanno evidenziato una significativa associazione tra le IgE specifiche del lattice e della profilina Bet v 2. Nella popolazione studiata solo il 3% dei bambini avevano una pregressa storia di allergia al lattice e l'aumento delle IgE per lattice è stato associato alla famiglia delle profiline Hev b 8 che agiscono attraverso un meccanismo di cross-reattività.

Tabella VI. Allergeni del lattice con segnalati casi di cross-reattività (da Parisi et al., 2021, mod.)³. *Latex allergens with reported cases of cross-reactivity (from Parisi et al., 2021, mod.)³.*

Allergene	Cross-sensibilizzazione
Hev b 1 (fattore di allungamento della gomma)	Papaina
Hev b 2 (beta 1-3-glucanasi)	Beta 1-3-glucanasi e proteine omologhe/peperone, olivo
Hev b 5 (proteina acida del lattice)	Patata, kiwi, manioca, curry
Hev b 6.01 (pro-eveina)	Chitinasi classe I/banana, avocado
Hev b 6.02 (eveina)	Chitinasi classe I/banana, avocado
Hev b 7 (patatina like)	Patata, pomodoro (proteine di deposito delle solanacee)
Hev b 8 (profilina- panallergene)	Profiline/peperone, sedano, ananas, graminacee, betulla
Heb b 11 (chitinasi classe I)	Chitinasi classe I
Hev b 12 (LTP-panallergene)	LTP/ <i>Cannabis sativa</i>
Hev b 13 (esterasi)	Patata
Hev b 15 (inibitore serin-proteasi)	PR-6

Questo aspetto allergologico è in continua evoluzione, come dimostra la recente scoperta di una proteina della pesca e dell'albicocca di nuova descrizione, chiamata ENEA (Pru ar 5)⁵⁴ che presenta una cross-reattività con la proteina Hev b 5 del lattice e con la proteina Man 5⁵⁵ della manioca. La sua concentrazione all'interno della pesca è variabile e ciò potrebbe spiegare la variabilità delle reazioni allergiche che possono presentarsi in questo contesto. La proteina Hev b 5 del lattice può cross-reagire anche con spezie come il curry⁵⁶. A oggi, la lista degli alimenti vegetali coinvolti nelle cross-reazioni con il lattice è molto aumentata rispetto alle prime segnalazioni che vedevano coinvolti solo i frutti tropicali e comprende, oltre alla frutta fresca, vegetali, frutta secca e cereali come la manioca. Per tale ragione, in letteratura sempre più spesso si parla di *latex-associated food allergy* nella descrizione di questo quadro clinico. La cross-sensibilizzazione può avvenire anche con alcuni pollini come le graminacee e con alcune piante ornamentali come il *Ficus benjamin* e l'*Euphorbia pulcherrima* (Stella di Natale)⁵⁷. In uno studio pediatrico di Casquete-Roman et al.⁵⁸ sono stati analizzati i sieri di 106 bambini con allergia a pollini con storia clinica di manifestazioni respiratorie associate. Nessun paziente arruolato nel lavoro presentava segni e sintomi all'esposizione con il lattice. Nella popolazione studiata, circa la metà dei bambini presentavano sensibilizzazione al lattice. Gli autori riportano che i bambini sensibilizzati alle profiline delle graminacee (Phl p 12) presentavano una positività alle profiline del lattice (Hev b 8). Dunque, la sensibilizzazione al lattice in questo gruppo di pazienti era attribuibile al cross-riconoscimento della profilina dei pollini delle graminacee.

Sono stati recentemente identificati alcuni pazienti con un'allergia al lattice IgE-mediata apparentemente associata alla mono-sensibilizzazione per Hev b 12 (la proteina di trasporto dei lipidi non specifica del lattice). Le ragioni principali della monosensibilizzazione all'Hev b 12 rimangono indefinite, ma potrebbero in qualche misura riguardare una sottostante allergia alla *Cannabis sativa*^{59,60}.

La diagnostica molecolare, quindi, ci aiuta, non solo a stabilire gli allergeni rilevanti nei casi di reazione allergica, ma anche le cross-sensibilizzazioni che non hanno un reale riscontro clinico. Orientarsi all'interno delle cross-sensibilizzazioni delle proteine del lattice non è semplice, poiché non conosciamo tutte le proteine coinvolte e potremmo dunque incorrere in errori diagnostici, prescrivere diete di eliminazione non necessarie o considerare erroneamente un paziente come allergico al lattice. È dunque necessario definire il profilo di sensibilizzazione di ogni paziente che, insieme alla storia

clinica, ci guida nel definire la corretta gestione allergologica. In letteratura sono stati proposti degli algoritmi diagnostici per una migliore gestione delle cross-reattività nell'allergia a lattice³³.

Diagnosi di allergia al lattice

Sono stati identificati nel lattice naturale della gomma circa 250 allergeni, di cui 15 (Hev b 1 - Hev b 15) sono ufficialmente inclusi nell'elenco della nomenclatura dell'*International Nomenclature Committee of Allergens* (IUIS)⁶¹ e riconosciuti dalla *World Health Organization* (WHO)³ (vedi *Allergeni e sensibilizzazione allergica*).

Le proteine naturali della gomma sono associate sia a una sensibilizzazione asintomatica che a una ipersensibilità immuno-mediata. La prevalenza di ipersensibilità associata a uno o più alimenti in pazienti affetti da allergia al lattice è stimata fino al 60-90%.

Il primo step nella diagnostica dell'allergia al lattice consiste nella raccolta di una accurata storia clinica che indaghi la presenza di altre allergie, precedenti interventi chirurgici o procedure mediche che comportino l'utilizzo di guanti in lattice⁶². Come discusso sopra, infatti, soggetti a rischio sono i pazienti affetti da diverse patologie tra cui spina bifida, anomalie urogenitali, malformazioni anorettali, fistola tracheoesofagea, anomalie congenite multiple, shunt ventricolo-peritoneali, paralisi cerebrale, quadriplegia, neonati pretermine, individui atopici³².

Va, quindi, valutata la relazione temporale tra l'esposizione a prodotti in lattice e la comparsa dei sintomi. Questi ultimi, come riportato sopra più dettagliatamente (si veda *Manifestazione cliniche e cross-reazioni*), solitamente sono riconducibili a reazioni locali caratterizzate dalla comparsa di eritema, prurito, orticaria dopo contatto con prodotti in lattice, ma sono descritti anche sintomi/segni sistemici come tosse, starnutazioni, broncospasmo e anafilassi⁶². Infine, si deve chiedere se il paziente ha avuto manifestazioni cliniche dopo assunzione di frutta; in particolare banana, kiwi, fichi, papaya, avocado e castagne sono gli alimenti più frequentemente coinvolti nell'allergia alimentare correlata al lattice³³.

La conferma diagnostica si può ottenere *in vivo* con i *Skin-Prick Tests* (SPT) cutanei e *in vitro* con il dosaggio delle IgE specifiche, che può essere eseguito attraverso varie metodiche. La positività di questi test indica una sensibilizzazione al lattice. I *prick test* cutanei si eseguono applicando una goccia di estratto commerciale standardizzato sulla cute della superficie flessoria dell'avambraccio e pungendo leggermente la stessa con un'apposita lancetta⁶³. Oltre all'allergene

si utilizzano un controllo positivo (istamina 10 mg/ml) e uno negativo (soluzione fisiologica). Se dopo circa 10-15 minuti compare un pomfo di diametro ≥ 3 mm il risultato si considera positivo. In uno studio clinico, i SPT con estratto hanno mostrato una sensibilità di circa il 93% e una specificità del 100%³².

Tuttavia, gli estratti allergenici per i test cutanei non sono disponibili in tutti i paesi, pertanto è possibile utilizzare in alternativa il *prick by prick test* con guanti in lattice altamente allergizzanti. Questa metodica però non è standardizzata.

I *patch test* con lattice, invece, sono utilizzati per identificare reazioni ritardate di tipo IV. Sono stati riportati rari casi di allergia ritardata al lattice e i *patch test* sono utili per differenziare la dermatite allergica da contatto dalla dermatite irritativa da contatto⁶⁴. Nei casi di sospette reazioni di ipersensibilità di tipo IV come la dermatite allergica da contatto, vanno eseguiti i *patch test* per gli additivi della gomma, posizionando cerotti sulla cute a livello interscapolare. I cerotti vengono rimossi dopo 48 ore e in caso di comparsa di eritema e/o infiltrato nelle successive 24-48 ore il test viene considerato positivo. Gli allergeni che più comunemente hanno mostrato reazioni positive sono i carbammati, la miscela di tiurami, il 2-mercaptobenzotiazolo e l'1,3-difenilguanidina⁶⁵. I test cutanei devono essere eseguiti in ambiente ospedaliero da allergologi esperti nella tecnica di esecuzione del test e nell'interpretazione dei risultati, in quanto vi è un rischio di indurre reazioni sistemiche, seppur nel complesso le reazioni anafilattiche riportate in letteratura siano inferiori allo 0,02%⁶⁶. Ovviamente, tale rischio di reazione è maggiore con l'esecuzione del *prick by prick test*.

Un test privo di rischi è, invece, il dosaggio *in vitro* delle IgE sieriche specifiche per il lattice. Questo rappresenta un test specifico ma più costoso e non prontamente disponibile come i test cutanei. Il dosaggio sierico delle IgE specifiche per il lattice ha, inoltre, una sensibilità del 70-80%, per cui un test positivo indica la presenza di sensibilizzazione alle proteine del lattice; tuttavia, non è trascurabile la percentuale di casi in cui può risultare falsamente negativo⁶⁷. Questa minore accuratezza diagnostica è causata dal fatto che non sono rappresentati tutti gli allergeni del lattice. I valori di *cut-off* dipendono dal metodo di dosaggio utilizzato e dalla popolazione studiata⁶⁷.

La *Component Resolved Diagnostics* (CRD), attualmente chiamata anche diagnostica molecolare, aiuta lo specialista a individuare positività per molecole allergeniche rilevanti dal punto di vista clinico. La sensibilizzazione ad alcune componenti del lattice (ad es. Hev b 1, Hev b 5, Hev b 6.01 e Hev b 6.02) è associata a fenotipi

clinici più gravi ed è espressa come allergia al lattice genuina, mentre la sensibilizzazione ad altri allergeni (ad es. Hev b 8) risulta generalmente essere asintomatica o associata a sintomi più lievi.

Esistono numerosi metodi di dosaggio delle IgE specifiche, tra questi l'ImmunoCAP sembra avere una migliore performance dell'*ISAC microarray*, anche se c'è una buona concordanza tra i due test^{68,69}. Altri test in commercio per la CRD includono: Immulite, Alex MADX, Euroline, e FABER (Tab. VII).

Tra i test *in vitro*, il test di attivazione dei basofili (BAT) è un esame funzionale basato sulla citometria a flusso che valuta il grado di attivazione dei basofili dopo stimolo con allergeni ricombinanti del lattice. Questo esame può essere teoricamente in grado di distinguere l'allergia clinicamente rilevante dalla sensibilizzazione asintomatica⁷⁰.

Allo scopo di semplificare dal punto di vista pratico il percorso diagnostico allergologico in caso di sospetta allergia al lattice nella Figura 1 vengono tracciati i diversi percorsi che distinguono i soggetti a rischio di reazione da quelli con cross-sensibilizzazioni non clinicamente rilevanti, individuando inoltre coloro per i quali devono essere fornite precise indicazioni di prevenzione^{34,40,71,72}.

Il test di provocazione rimane il test di elezione per confermare o escludere l'allergia al lattice. Si ricorre al test di provocazione quando la storia clinica è suggestiva, ma il risultato di SPT o del dosaggio delle IgE specifiche è discordante⁶⁶. Sono stati segnalati diversi metodi di esecuzione dei *challenge test* (cutaneo, muco-orale, sublinguale, congiuntivale, nasale e bronchiale), sebbene alcuni di essi abbiano una bassa sensibilità e molte limitazioni legate alla procedura. Il *challenge* cutaneo denominato *use test* viene eseguito indossando un guanto di lattice e segnalando la eventuale comparsa di segni o sintomi: inizialmente viene inserito il guanto a un dito per 15 minuti; se negativo questo test preliminare, viene indossato il guanto nella mano intera per ulteriori 15 minuti. Viene invece utilizzato un guanto senza lattice come controllo negativo³. Per i test sublinguali, congiuntivali, nasali e bronchiali, sono state utilizzate soluzioni con estratto di lattice, a diluizioni crescenti, aumentando progressivamente la concentrazione per raggiungere l'eventuale dose soglia³.

Il test di provocazione pone, comunque, il paziente a rischio di reazioni gravi come l'anafilassi; pertanto è da destinarsi a casi selezionati in cui la diagnosi non è conclusiva. I rischi di una diagnosi falsamente negativa sono quelli di esporre il paziente a future reazioni gravi. Allo stesso modo un numero elevato di diagnosi falsamente positive può avere conseguenze rilevanti dal

punto di vista gestionale. Inoltre, è importante individuare soggetti con sensibilizzazioni irrilevanti dal punto di vista clinico in modo da ridurre i costi legati a non necessarie misure di evitamento dell'allergene.

le^{73,74}. Le altre strategie terapeutiche sono rappresentate dalla terapia farmacologica delle reazioni allergiche acute, dall'immunoterapia e, in casi selezionati, dalla terapia con farmaci biologici anti-IgE³.

Management: prevenzione e terapia

La gestione dell'allergia al lattice si basa sulla prevenzione del contatto con i prodotti a base di lattice natura-

Prevenzione

Considerata la diffusione di prodotti contenenti lattice, la prevenzione di tale allergia deve realizzarsi su più livelli,

Tabella VII. Test diagnostici dell'allergia al lattice (da Parisi et al., 2021, mod.)³. *Diagnostic tests in latex allergy (from Parisi et al., 2021, mod.)³.*

Tipo di test	Test	Descrizione
Skin tests	<i>Skin prick tests</i>	Metodo di scelta per confermare o escludere l'allergia al lattice, con estratti commerciali o con PbP (puntura della pelle attraverso il guanto)
	<i>Patch test</i>	In reazioni da ipersensibilità ritardata molto spesso attribuite ad additivi
Test di laboratorio	IgE specifiche per estratto	ImmunoCAP e IMMULITE Sensibilità > 80%; specificità > 95%
	<i>Component Resolved Diagnostics (CRD)</i> <i>Immunocap ISAC microarray</i> (Thermo Fisher Scientific, Phadia, Uppsala, Svezia) Immulate (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Erlangen, Germania) Alex MADX (MacroArray Diagnostics GmbH, Vienna, Austria) Euroline (EUROIMMUN AG, Lübeck, Germania) FABER (Allergy Data Laboratories s.r.l., Latina, Italia)	rHev b 1, rHev b 3, rHev b 5, rHev b 6, rHev b 8, CCD
	BAT	Attivazione dei basofili dopo stimolazione con allergeni ricombinanti del lattice. Potrebbe aiutare a distinguere una sensibilizzazione clinicamente rilevante da una sensibilizzazione asintomatica
Test di provocazione (se storia suggestiva ma test cutanei e test di laboratorio negativi)	<i>Use test</i> con guanto in lattice	Guanto in lattice prima su un dito per 15 minuti. In assenza di sintomi si può infilare tutto il guanto nella mano. Il controllo negativo si fa posizionando un guanto in nitrile o vinile nell'altra mano. Il test si considera positivo quando compaiono prurito, eritema, vescicole o sintomi respiratori
	Test di sfregamento	Può dare risultati falsamente positivi e non è standardizzato. Potere diagnostico molto basso, non è utilizzato
	Test di provocazione bronchiale specifico	Estratto acquoso di lattice che viene nebulizzato o stanza con estratti di guanto aerosolizzati o scuotere guanti in lattice per creare aerosol della polvere. Sono quindi valutati test di funzionalità polmonare e comparsa di sintomi bronchiali
	Test di provocazione nasale e congiuntivale	Utilizzati in qualche studio, ma hanno scarso significato

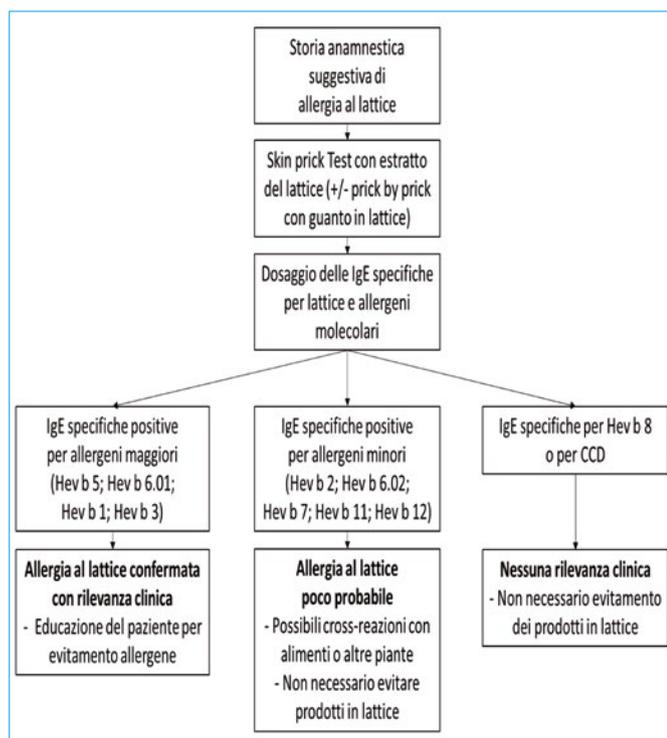


Figura 1. Flow chart diagnostica e indicazioni di prevenzione. I test diagnostici di conferma generalmente iniziano con l'esecuzione di test cutanei e delle sIgE sieriche per estratti nativi. Se questi test risultano positivi si passa alla determinazione delle molecole allergeniche del lattice (ed eventualmente dei CCD) che possono suggerire una maggiore o minore rilevanza clinica della allergia (da Parisi et al., 2021, mod.)³. Flow chart on diagnostics and prevention. Confirmatory diagnostic tests generally begin with the execution of skin and serum sIgE tests for native extracts. If these tests are positive, the next step will be the determination of the allergenic molecules of latex (and possibly of the CCDs) which can suggest a greater or lesser clinical relevance of the allergy (from Parisi et al., 2021, mod.)³.

rappresentati dalla prevenzione primaria, secondaria e terziaria.

Prevenzione primaria

La prevenzione primaria è definita come l'adozione di interventi e comportamenti in grado di evitare o ridurre a monte l'insorgenza e lo sviluppo di una malattia o di un evento sfavorevole⁷⁵. In tale senso la prevenzione primaria della sensibilizzazione allergica al lattice si concretizza attraverso la riduzione dell'esposizione ai prodotti contenenti lattice³. È importante sottolineare che tale

prevenzione comprende misure interessanti sia la popolazione generale che i singoli individui a maggior rischio di sviluppo di allergia al lattice.

La prevenzione individuale risiede nell'individuazione dei soggetti a rischio di sviluppare allergia al lattice. Si ribadisce che in ambito pediatrico sono considerati fattori di rischio noti per sensibilizzazione al lattice: l'atopia, gli interventi chirurgici durante il periodo neonatale e ripetute procedure odontoiatriche o chirurgiche nel corso dei primi anni di vita, in particolare in presenza di anomalie anatomiche/funzionali urogenitali⁷⁶. È importante informare i genitori della presenza di tali fattori di rischio e, se presenti, attuare un piano di prevenzione individuale. Per esempio, nei bambini affetti da spina bifida, popolazione ad alto rischio di sviluppare allergia al lattice⁷⁷, è dimostrato come l'utilizzo di strumentazione priva di allergeni del lattice in sala operatoria riduca la sensibilizzazione allergica al lattice in tali bambini e, conseguentemente, la comparsa di sintomatologia allergica a essa collegata⁹. La prevenzione primaria sociale si riferisce alle misure sociali preventive finalizzate alla creazione di ambienti liberi da allergeni del lattice, sia per i pazienti a rischio sanitario sia per i lavoratori maggiormente esposti al lattice. La creazione di ambienti completamente *latex-free* è a oggi molto difficile, data la grande diffusione in ambiente domestico, scolastico e lavorativo di prodotti contenenti lattice⁷⁸ (Tab. VIII).

Tra questi, i guanti in lattice rappresentano il prodotto

Tabella VIII. Principali oggetti di uso comune contenenti allergeni del lattice. Main common use objects containing latex allergens.

Principali oggetti di uso comune contenenti allergeni del lattice	
Guanti	Scarpe
Adesivi	Pannolini
Palloncini	Tessuti e bande elastiche
Tappetini antiscivolo	Gomme da cancellare
Preservativi	Succhiotto per lattante
Diaframmi contraccettivi	Equipaggiamenti sportivi (es. pinne, maschere, boccagli)
Tettarella di biberon	Pneumatici
Giocattoli di gomma	Materassi
Francobolli	Dispositivi medici (es. siringhe, cerotti, lacci emostatici, contagocce per collirio, cateteri, pallone, apparecchi ortodontici)

maggiormente utilizzato⁷⁹. Fondamentale è l'etichettatura di tutti i prodotti contenenti lattice in modo da facilitarne l'immediata identificazione e l'evitamento da parte del paziente allergico³². La regolamentazione legislativa di molti stati ha reso possibile la creazione di ambienti *latex-safe*⁸⁰ grazie all'utilizzo di prodotti a ridotto contenuto allergenico di lattice, attraverso un processo di deproteinizzazione, purificazione, clorazione con successivo lavaggio ad alta temperatura^{81,82}. Un esempio di tali misure legislative è rappresentato dalla limitazione all'utilizzo di guanti in lattice in ambiente ospedaliero, che ha determinato una riduzione del tasso di allergia al lattice tra gli stati che hanno adottato tale misura, come dimostrato da diversi studi^{41,83-87}. Nello specifico, si è assistito a un calo della prevalenza della sensibilizzazione al lattice negli operatori sanitari in seguito all'introduzione di guanti privi di lattice (ad esempio Europa e Nord America). Al contrario, nei paesi in via di sviluppo e in quelle aree dove non vengono attuate tali politiche di prevenzione primaria, l'allergia al lattice continua a rappresentare un problema di maggiore rilevanza per la salute pubblica^{30,88}. In commercio sono presenti valide alternative al lattice, quali elastomeri sintetici e guanti in Yulex, realizzati in una particolare forma di gomma di lattice naturale ricavata dalla Guayule (*Parthenium argentatum*), un arbusto nativo del deserto^{89,90}. Oltre all'utilizzo di guanti senza lattice vi sono altri aspetti gestionali in ambito ospedaliero che possono essere implementati, se non già presenti (vedi *Prevenzione terziaria*).

Prevenzione secondaria

La prevenzione secondaria è definita come la diagnosi precoce di una patologia, permettendo così di intervenire tempestivamente sulla stessa⁷⁵.

È compito del medico di medicina generale/pediatra di libera scelta (ma anche di altri specialisti coinvolti nella cura del paziente) inviare il paziente alla valutazione allergologica in caso di sospetta allergia al lattice. In questi casi l'allergologo dovrà raccogliere una accurata anamnesi e valutare quali test diagnostici sono necessari per formalizzare la diagnosi di allergia al lattice. In questo senso va prestata anche attenzione alla sindrome lattice-frutta fresca nota anche come allergia alimentare associata al lattice (vedi *Manifestazioni cliniche e cross-reazioni*).

Per quanto riguarda l'ambiente lavorativo, è importante che i lavoratori segnalino prontamente eventuali sospette reazioni allergiche, per poter essere indirizzati verso un tempestivo percorso diagnostico. Constatati, infatti, eventuali connotati anamnestici di sospetto di sensibilizzazione allergica al lattice, il medico del lavoro deve sottoporre a test diagnostici seriati i lavoratori esposti a contatto e inalazione di lattice, per confermare una

eventuale sensibilizzazione allergica e attuare le necessarie misure di prevenzione e/o cura.

Prevenzione terziaria

La prevenzione terziaria è relativa alla prevenzione e alla riduzione delle complicanze di una malattia già diagnostica e spesso comprende le misure terapeutiche.

L'obiettivo primario nell'allergia al lattice è l'evitamento delle reazioni allergiche e in particolare dell'anafilassi, mediante la consegna al paziente di un piano di azione per la gestione delle reazioni allergiche che comprenda, se necessario, la prescrizione di autoiniettore di adrenalina^{3,75}.

In ambito scolastico è di fondamentale importanza allertare e coinvolgere il personale scolastico sulla presenza di studenti con nota allergia al lattice. Ogni bambino deve essere dotato di piano d'azione individualizzato e di adrenalina autoiniettabile (qualora necessaria)⁹¹. La strumentazione scolastica deve essere controllata per evitare il contatto con materiali contenenti lattice. Può essere utile il braccialetto identificativo per i pazienti in età pediatrica affetti da allergia al lattice⁹². A livello collettivo, risultano importanti la sensibilizzazione e l'educazione di insegnanti e compagni di scuola in merito alla creazione di un ambiente scolastico *latex-safe*, attraverso la diffusione di materiale divulgativo (Fig. 2) e la rimozione di prodotti contenenti lattice (es. palloncini, gomme da cancellare, materiale per lavoretti scolastici ecc.)³.

In ambito lavorativo, deve essere intrapresa sia una strategia individuale di educazione del lavoratore per evitare le fonti di lattice sul luogo di lavoro⁹³ che una strategia collettiva, finalizzata alla salute del lavoratore; ciò può portare, alternativamente, al termine del rapporto di lavoro, alla ricollocazione del paziente nell'organigramma lavorativo o alla creazione di aree lavorative *latex-safe*³. Come già sottolineato sopra, la creazione di un ambiente *latex-safe* in ambito ospedaliero è un obiettivo difficile da raggiungere. In uno studio osservazionale in un ospedale in Pennsylvania sono stati riportati 616 esposizioni accidentali e 7 reazioni allergiche in seguito al contatto con lattice, nonostante la messa in vigore di una regolamentazione ospedaliera *latex-safe*³. Conseguentemente, se ne desume che la creazione di un ambiente completamente *latex-free*, ovvero privo anche da tracce di lattice, sia molto difficile in ambiente ospedaliero. Allo stesso tempo, l'obiettivo di creazione di un ambiente *latex-safe*, attraverso l'utilizzo di prodotti a ridotto contenuto allergenico di lattice e accorgimenti tesi a evitare il contatto del paziente con il lattice, sia maggiormente perseguibile³. In merito a tali accorgimenti, un primo esempio può essere rappre-

Oggetti di comune utilizzo in ambito scolastico contenenti lattice

- Gomma da cancellare
- Giocattoli di gomma
- Palloncini da gonfiare
- Elastici
- Tappetini
- Alimenti contenuti nelle merende
(ananas, avocado, banana, carota, castagna, fico, finocchio, kiwi, mango, mela melone e papaya, pera, pesca, coste di sedano e grano saraceno, patata, peperone, pomodoro, rape, spinaci, origano, salvia)*

* Gli alimenti citati non contengono lattice, ma componenti simili al lattice, che possono provocare una reazione allergica simile.

Se sei allergico al lattice
Non toccare assolutamente questi oggetti!

Se sei un insegnante e un tuo alunno è affetto da reazione allergica al lattice
Agisci con rapidità e segui il piano di azione in caso di reazione allergica al lattice in possesso dell'alunno.

Allergia al Lattice in ambiente scolastico

Figura 2. Suggesterimenti per la gestione della allergia al lattice in ambiente scolastico. *Tips for managing latex allergy in school setting.*

sentato dal fatto che tutti i pazienti affetti da allergia al lattice devono riferire prontamente la loro allergia prima di ogni valutazione medica o procedura chirurgica⁹⁴. È successivamente compito del personale medico e infermieristico confrontarsi con il paziente e i familiari sulla presenza di allergie prima di somministrare terapie o effettuare procedure medico-chirurgiche, ed eventualmente programmare strategie definite per le procedure chirurgiche³⁰ e la lista operatoria (paziente allergico al lattice come primo in lista).

L'adozione di rigidi protocolli per i pazienti affetti da allergia al lattice e la loro identificazione mediante braccialetti identificativi può rappresentare una strategia per minimizzare i rischi di esposizione involontaria al lattice in tali pazienti³. Non esistono protocolli e raccomandazioni univoche nell'ambito dei diversi ospedali e delle differenti società scientifiche⁹⁵. Nonostante tale eterogeneità, la base condivisa di tali protocolli è rappresentata dall'uso di guanti, cateteri e prodotti alternativi non in lattice, solitamente in silicone, plastica o vinile³⁰. È auspicabile l'istituzione di una *Latex Allergy Task Force* in ogni Azienda Ospedaliera con il compito di regolamentare rigidamente la presenza di prodotti privi di lattice in ambiente ospedaliero attraverso l'adozione di

specifici protocolli⁹. Questa task force deve comprendere le figure maggiormente interessate alla possibile allergia al latex in ambiente ospedaliero (Tab. IX).

Immunoterapia

L'immunoterapia per l'allergia al lattice è stata proposta e utilizzata alcuni anni fa attraverso la via di somministrazione sia sottocutanea (SCIT) che sublinguale (SLIT), ma la sua efficacia non è mai stata pienamente dimostrata⁹⁶ e sono stati riportati sia casi di fallimento^{97,98} che casi di gravi effetti avversi^{99,100}.

In merito all'impiego della SCIT, il primo case report riguardava una donna di 31 anni con esposizione professionale¹⁰¹. Il primo trial clinico, invece, risale agli anni 2000. Nonostante l'efficacia della desensibilizzazione, gli autori segnalavano un'alta incidenza di reazioni sistemiche. Anche gli studi successivi hanno confermato l'alto tasso di reazioni avverse: nello studio di Tabar et al.¹⁰² venivano addirittura riportate reazioni sistemiche nell'81,8% dei casi nel gruppo trattamento rispetto al 16,7% del gruppo placebo.

L'immunoterapia per l'allergia al lattice maggiormente studiata e utilizzata è la SLIT, che ha dimostrato migliore

Tabella IX. Operatori sanitari da coinvolgere nella *Latex Allergy Task Force* in ogni Azienda Sanitaria. *Healthcare professionals to be involved in the Latex Allergy Task Force in each Healthcare Company.*

Pubblica amministrazione	Direttori medici dei reparti	Medici	Infermieri	Farmacisti
Direttore Sanitario	Responsabile Reparto Internistico	Medici dirigenti del Reparto Internistico	Responsabile infermieristico del Reparto Internistico	Responsabile della Farmacia Ospedaliera
Direttore Sanitario	Responsabile Pronto Soccorso. Responsabile Allergologia	Medici dirigenti di Pronto Soccorso. Medici dirigenti di Allergologia	Responsabile infermieristico del Pronto Soccorso	
Direttore ufficio marketing	Responsabile Reparto Chirurgico	Medici dirigenti del Reparto Chirurgico	Responsabile infermieristico del Reparto Chirurgico	
Medico competente	Responsabile Reparto di Anestesia e Rianimazione	Medici dirigenti del Reparto di Anestesia e Rianimazione	Responsabile infermieristico del Reparto di Anestesia e Rianimazione	
		Medici con specialità chirurgica afferenti alla sala operatoria	Responsabile infermieristico afferente alla sala operatoria	

Tabella X. Studi controllati e randomizzati in doppio cieco sulla SLIT lattice (da Smith et al., 2020, mod.)¹⁰³. *Double-Blind Randomized Controlled Studies on SLIT for Latex Allergy (from Smith et al., 2020, mod.)*¹⁰³.

Articolo	Metodi e risultati
Patriarca et al., 2002 ¹⁰⁴	24 pazienti. Somministrazione di SLIT lattice (300 µg settimanalmente). I pazienti trattati sono riusciti a tollerare test di provocazione specifici, anche se non hanno mostrato nessuna modifica delle IgE specifiche per lattice plasmatiche. Non segnalati effetti avversi durante la SLIT
Bernardini et al., 2006 ¹⁰⁵	20 pazienti di età pediatrica. Somministrazione di SLIT lattice (210 ug settimanalmente). I pazienti trattati hanno mostrato miglioramenti significativi in merito a utilizzo di guanti in lattice e <i>rubbing-test</i> , anche se non hanno mostrato nessuna modificazione delle IgE specifiche per lattice plasmatiche e nell'esecuzione di <i>skin prick test</i> per lattice. Non effetti avversi durante la SLIT
Nettis et al., 2007 ¹⁰⁶	35 pazienti. Somministrazione di SLIT lattice (300 ug settimanalmente). I pazienti trattati hanno mostrato miglioramenti significativi in merito a utilizzo di guanti in lattice, test di provocazione bronchiale, questionario dei sintomi e della terapia assunta, diametro dello SPT per lattice (dopo 1 anno di SLIT), anche se non hanno mostrato nessuna modifica delle IgE specifiche per lattice plasmatiche e nell'esecuzione di <i>skin prick test</i> per lattice. Il 17% dei pazienti trattati con SLIT ha mostrato effetti avversi lievi
Buyukozturk et al., 2010 ¹⁰⁷	12 pazienti. Somministrazione di SLIT lattice (300 ug settimanalmente). I pazienti trattati hanno mostrato miglioramenti significativi in merito a utilizzo di guanti in lattice, questionario dei sintomi e della terapia assunta. 2 pazienti trattati con SLIT hanno mostrato effetti avversi gravi, 1 paziente ha mostrato effetti avversi lievi
Gastaminza et al., 2011 ⁹⁸	28 pazienti. Somministrazione di SLIT lattice (210 ug settimanalmente). I pazienti trattati non hanno mostrato miglioramenti significativi in merito agli outcomes misurati. 4 pazienti trattati hanno mostrato effetti avversi lievi

sicurezza e risultati di efficacia clinica e immunologica in diversi studi¹⁰³ (Tab. X).

Tuttavia, in uno studio randomizzato doppio cieco contro placebo, condotto da Gastaminza nel 2011 su 28 pazienti adulti allergici al lattice, non sono state trovate dif-

ferenze significative nel test di provocazione o nei test *in vitro* dopo un anno di trattamento con SLIT lattice⁹⁸. Da notare, inoltre, che solo uno¹⁰⁵ degli studi controllati e randomizzati in doppio cieco sulla SLIT lattice è stato effettuato in età pediatrica. In un altro studio caso controllo

condotto su 23 bambini ¹⁰⁸ sono stati somministrati per via sublinguale 300 ug di estratto di lattice settimanalmente. I pazienti trattati hanno mostrato miglioramenti significativi in merito a diametro dello *skin prick test* per lattice, livello plasmatico di IgG4, test di provocazione congiuntivale (dopo 1 anno di SLIT), anche se non hanno manifestato nessuna modifica delle IgE specifiche per lattice e nel test di attivazione dei basofili (BAT). Il 28-33% dei pazienti trattati con SLIT ha mostrato effetti avversi lievi.

La SLIT per lattice può, quindi, causare eventi avversi, ma che, specie nel bambino, sono di solito lievi e di tipo locale ^{105,108}. Essa prevede due fasi. La fase di incremento ha generalmente una durata di 4 giorni e consiste in 4 assunzioni giornaliere, progressivamente crescenti, di estratto per i primi 2 giorni di trattamento; 5 assunzioni il terzo giorno, sempre progressivamente crescenti, fino alla dose massima tollerata; e un'unica assunzione della dose massima tollerata, il quarto giorno. La fase di mantenimento consiste nell'assunzione della dose massima tollerata (nel bambino di solito 210 µg) 3 volte la settimana per 3-5 anni. Il follow-up del paziente prevede una valutazione clinica e diagnostica annuale (SPT o dosaggio IgE specifiche) come controllo dell'efficacia dell'immunoterapia ⁸². Altri protocolli prevedono fasi di induzione minori di 2-3 giorni, ma sono associati a un maggior numero di effetti indesiderati ¹⁰⁰. In casi specifici può essere utile anche costruire "su misura" l'immunoterapia come fatto da Giovannini et al. ¹⁰⁹, in cui l'immunoterapia in modalità SLIT è stata opportunamente dosata in relazione alla tolleranza di una bambina di 7 anni con alta reattività al lattice e concomitante orticaria ricorrente.

La SLIT lattice è in generale indicata in pazienti sintomatici selezionati in cui le misure di prevenzione non sono attuabili o si sono rivelate inefficaci ³.

Le controindicazioni assolute alla SLIT per lattice comprendono malattie su base immunitaria, cardiopatie e pneumopatie croniche, insufficienza renale, trattamento con beta-bloccanti, ipersensibilità a uno degli eccipienti presenti nella soluzione ¹¹⁰. In generale, si può comunque osservare che la complessità delle manifestazioni cliniche dell'allergia al lattice limita il potere degli studi effettuati con la SLIT, perché pazienti con sintomi diversi sono spesso raggruppati insieme. Inoltre, quando esposti a specifici test di provocazione, i casi studiati sono relativamente pochi e mancano studi di efficacia a lungo termine dopo cessazione della immunoterapia ¹⁰³. Va, infine, considerato che l'ultimo studio controllato sulla SLIT per lattice ¹⁰⁸ risale a circa 10 anni fa e che attualmente, per le migliori misure preventive e la conseguente diminuzione dei casi di allergia al lattice, questo tipo di trattamento viene sempre meno utilizzato.

Farmaci biologici

Le evidenze scientifiche in merito ai farmaci biologici nel trattamento dell'allergia al lattice sono esigue e non definitive. L'unico farmaco biologico oggetto di studio è rappresentato dall'omalizumab, anticorpo monoclonale anti-IgE. L'unico studio disponibile è stato pubblicato nel 2004 ¹¹¹. Gli Autori hanno dimostrato un'efficacia dell'omalizumab nella riduzione della sintomatologia cutanea e oculare in lavoratori affetti da allergia al lattice ed esposti ad ambiente lavorativo con presenza di fonti di lattice. A tale studio si aggiungono alcuni case report che hanno evidenziato benefici di tale trattamento in caso di orticaria da contatto o asma indotti da lattice ^{112,113}. È stato anche prospettato l'uso di omalizumab in associazione all'immunoterapia al lattice ³⁰, con particolare attenzione al rapporto rischio-beneficio sia in ambito lavorativo con presenza di fonti di lattice che in altri ambienti ³.

Bibliografia

- Raulf M. The latex story. *Chem Immunol Allergy* 2014;100:248-255. <https://doi.org/10.1159/000358863>
- Owby DR. A history of latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(Suppl. 2):S27-S32. <https://doi.org/10.1067/mai.2002.125336>
- Parisi CAS, Kelly KJ, Ansotegui IJ, et al. Update on latex allergy: new insights into an old problem. *World Allergy Organ J* 2021;14:100569. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100569>
- Bernardini R, Novembre E, Ingargiola A, et al. Prevalence and risk factors of latex sensitization in an unselected pediatric population. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:621-625. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(98\)70169-1](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(98)70169-1)
- Bueno de Sa A, Camilo Araujo RF, Cavalheiro S, et al. Profile of latex sensitization and allergies in children and adolescents with myelomeningocele in Sao Paulo, Brazil. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013;23:43-49.
- Mertes PM, Alla F, Trechot P, et al.; Groupe d'Etudes des Reactions Anaphylactoides P. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:366-373. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.03.003>
- Mota AN, Turrini RN. Perioperative latex hypersensitivity reactions: an integrative literature review. *Rev Lat Am Enfermagem* 2012;20:411-420. <https://doi.org/10.1590/s0104-11692012000200026>
- Wu M, McIntosh J, Liu J. Current prevalence rate of latex allergy: why it remains a problem? *J Occup Health* 2016;58:138-144. <https://doi.org/10.1539/joh.15-0275-RA>
- Nieto A, Mazon A, Pamies R, et al. Efficacy of latex avoidance for primary prevention of latex sensitization in children with spina bifida. *J Pediatr* 2002;140:370-372. <https://doi.org/10.1067/mpd.2002.122732>
- Cremer R, Mennicken O. Longitudinal study on specific IgE against natural rubber latex, banana and kiwi in patients with spina bifida. *Klin Padiatr* 2011;223:352-355. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1273752>
- Blumchen K, Bayer P, Buck D, et al. Effects of latex avoidance on latex sensitization, atopy and allergic diseases in patients with spina bifida. *Allergy* 2010;65:1585-1593. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02447.x>
- Bernardini R, Novembre E, Lombardi E, et al. Prevalence of and risk factors for latex sensitization in patients with spina bifida. *J Urol* 1998;160:1775-1778.
- Ozkaya E, Coskun Y, Turkmenoglu Y, et al. Prevalence of latex sensitization and associated risk factors in Turkish children with spina bifida. *Pediatr Surg Int* 2010;26:535-538. <https://doi.org/10.1007/s00383-010-2575-8>
- Bozkurt G, Sackesen C, Civelek E, et al. Latex sensitization and allergy in children with spina bifida in Turkey. *Childs Nerv Syst* 2010;26:1735-1742. <https://doi.org/10.1007/s00381-010-1185-z>
- Chua X, Mohamed J, van Bever HP. Prevalence of latex allergy in spina bifida patients in Singapore. *Asia Pac Allergy* 2013;3:96-99. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2013.3.2.96>
- Majed M, Nejat F, Khashab ME, et al. Risk factors for latex sensitization in young children with myelomeningocele. *Clinical article. J Neurosurg Pediatr* 2009;4:285-288. <https://doi.org/10.3171/2009.4.PEDS08364>

- 17 Novembre E, Bernardini R, Brizzi I, et al. The prevalence of latex allergy in children seen in a university hospital allergy clinic. *Allergy* 1997;52:101-105. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1997.tb02553.x>
- 18 Meglio P, Arabito E, Plantamura M, et al. Prevalence of latex allergy and evaluation of some risk factors in a population of atopic children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2002;12:250-6.
- 19 El-Sayed ZA, El-Sayed SS, Zaki RM, et al. Latex hypersensitivity among allergic Egyptian children: relation to parental/self reports. *Pulm Med* 2014;2014:629187. <https://doi.org/10.1155/2014/629187>
- 20 Jorge A, Lorente F, Taborda-Barata L. Prevalence of latex sensitization and allergy in Portuguese children. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:466-473. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2006.00423.x>
- 21 Phaswana SM, Naidoo S. The prevalence of latex sensitisation and allergy and associated risk factors among healthcare workers using hypoallergenic latex gloves at King Edward VIII Hospital, KwaZulu-Natal South Africa: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2013;3:e002900. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-002900>
- 22 Kose S, Mandiracioglu A, Tatar B, et al. Prevalence of latex allergy among healthcare workers in Izmir (Turkey). *Cent Eur J Public Health* 2014;22:262-265. <https://doi.org/10.21101/cejph.a3912>
- 23 Sagi TM, Sebastian J, Nair H. Natural rubber latex allergy: occupational exposure to latex glove among clinical laboratory workers. *Indian J Physiol Pharmacol* 2014;58:187-188.
- 24 Saleh MM, Forkel S, Schon MP, et al. Profile Shift in latex sensitization over the last 20 years. *Int Arch Allergy Immunol* 2019;178:83-88. <https://doi.org/10.1159/000492191>
- 25 Blaabjerg MS, Andersen KE, Bindslev-Jensen C, et al. Decrease in the rate of sensitization and clinical allergy to natural rubber latex. *Contact Dermatitis* 2015;73:21-28. <https://doi.org/10.1111/cod.12386>
- 26 Vandenplas O, Raulf M. Occupational latex allergy: the current state of affairs. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17:14. <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0682-5>
- 27 Sussman GL, Lem D, Liss G, et al. Latex allergy in housekeeping personnel. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;74:415-418.
- 28 Sanguanchaiyakrit N, Povey AC, de Vocht F. Personal exposure to inhalable dust and the specific latex aero-allergen, Hev b6.02, in latex glove manufacturing in Thailand. *Ann Occup Hyg* 2014;58:542-550. <https://doi.org/10.1093/annhyg/meu013>
- 29 Rihs HP, Lotz A, Rueff F, et al. Impact of interleukin-13 and -18 promoter polymorphisms in health care workers with natural rubber latex allergy. *J Toxicol Environ Health A* 2012;75:515-524. <https://doi.org/10.1080/15287394.2012.675302>
- 30 Nucera E, Aruanno A, Rizzi A, et al. Latex allergy: current status and future perspectives. *J Asthma Allergy* 2020;13:385-398. <https://doi.org/10.2147/JAA.S242058>
- 31 Jacob JL, d'Auzac J, Prevot JC. The composition of natural latex from *Hevea brasiliensis*. *Clin Rev Allergy* 1993;11:325-337. <https://doi.org/10.1007/BF02914415>
- 32 Cabanes N, Igea JM, de la Hoz B, et al. Latex allergy: position paper. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22:313-330;quiz follow 30.
- 33 Ebo DG, Bridts CH, Rihs HP. Hevea latex-associated allergies: piecing together the puzzle of the latex IgE reactivity profile. *Expert Rev Mol Diagn* 2020;20:367-373. <https://doi.org/10.1080/14737159.2020.1730817>
- 34 Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI molecular allergology user's guide. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27(Suppl 23):1-250. <https://doi.org/10.1111/pai.12563>
- 35 Gurlek F, Unsel M, Ardeniz O, et al. Misleading Allergens in the Diagnosis of latex allergy: profilin and cross-reactive carbohydrate determinants. *Int Arch Allergy Immunol* 2018;176:1-7. <https://doi.org/10.1159/000486855>
- 36 Ebo DG, Hagendorens MM, Bridts CH, et al. Sensitization to cross-reactive carbohydrate determinants and the ubiquitous protein profilin: mimickers of allergy. *Clin Exp Allergy* 2004;34:137-144. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2004.01837.x>
- 37 Ebo DG, Hagendorens MM, De Knop KJ, et al. Component-resolved diagnosis from latex allergy by microarray. *Clin Exp Allergy* 2010;40:348-358. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2009.03370.x>
- 38 Garnier L, Selman L, Rouzaire P, et al. Molecular allergens in the diagnosis of latex allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2012;44:73-79.
- 39 Wagner S, Breiteneder H. The latex-fruit syndrome. *Biochem Soc Trans* 2002;30:935-940. <https://doi.org/10.1042/bst0300935>
- 40 Quercia O, Stefanini GF, Scardovi A, et al. Patients monosensitized to Hev b 8 (*Hevea brasiliensis* latex profilin) may safely undergo major surgery in a normal (non-latex safe) environment. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009;41:112-116.
- 41 Raulf M. Current state of occupational latex allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2020;20:112-116. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000611>
- 42 <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/download/appendici/B/latex-table.pdf>
- 43 Niggemann B, Breiteneder H. Latex allergy in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;121:98-107. <https://doi.org/10.1159/000024304>
- 44 Eustachio N, Cristina CM, Antonio F, et al. A discussion of natural rubber latex allergy with special reference to children: clinical considerations. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2003;3:171-180. <https://doi.org/10.2174/1568008033340234>
- 45 Bailey M, Norambuena X, Roizen G, et al. Latex allergy in a paediatric hospital. Characteristics and risk factors. *Rev Chil Pediatr* 2016;87:468-473. <https://doi.org/10.1016/j.rchipe.2016.05.007>
- 46 Kimata H. Latex allergy in infants younger than 1 year. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1910-1915. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2004.02128.x>
- 47 Stepanovic B, Sommerfield D, Lucas M, et al. An update on allergy and anaphylaxis in pediatric anesthesia. *Paediatr Anaesth* 2019;29:892-900. <https://doi.org/10.1111/pan.13703>
- 48 Ma M, Zhu B, Zhao J, et al. Pediatric patients with previous anaphylactic reactions to general anesthesia: a review of literature, case report, and anesthetic considerations. *Curr Allergy Asthma Rep* 2020;20:15. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00911-x>
- 49 de Waard-van der Spek FB, Andersen KE, Darsow U, et al. Allergic contact dermatitis in children: which factors are relevant? (review of the literature). *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:321-329. <https://doi.org/10.1111/pai.12043>
- 50 Radauer C, Adhami F, Furtler I, et al. Latex-allergic patients sensitized to the major allergen hevein and hevein-like domains of class I chitinases show no increased frequency of latex-associated plant food allergy. *Mol Immunol* 2011;48:600-9. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2010.10.019>
- 51 Blanco C, Carrillo T, Castillo R, et al. Latex allergy: clinical features and cross-reactivity with fruits. *Ann Allergy* 1994;73:309-314.
- 52 Ricci G, Piccinno V, Calamelli E, et al. Latex-fruit syndrome in Italian children and adolescents with natural rubber latex allergy. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2013;26:263-268. <https://doi.org/10.1177/039463201302600129>
- 53 Takemura Y, Takaoka Y, Arima T, et al. Association between fruit and vegetable allergies and pollen-food allergy syndrome in Japanese children: a multicenter cross-sectional case series. *Asia Pac Allergy* 2020;10:e9. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2020.10.e9>
- 54 Giangrieco I, Ricciardi T, Alessandri C, et al. ENEA, a peach and apricot IgE-binding protein cross-reacting with the latex major allergen Hev b 5. *Mol Immunol* 2019;112:347-357. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2019.05.007>
- 55 Santos KS, Gadermaier G, Vejvar E, et al. Novel allergens from ancient foods: Man e 5 from manioc (*Manihot esculenta* Crantz) cross reacts with Hev b 5 from latex. *Mol Nutr Food Res* 2013;57:1100-1109. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201200433>
- 56 Yagami A, Nakazawa Y, Suzuki K, et al. Curry spice allergy associated with pollen-food allergy syndrome and latex fruit-syndrome. *J Dermatol* 2009;36:45-49. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2008.00584.x>
- 57 Bircher AJ, Langauer S, Levy F, et al. The allergen of *Ficus benjamina* in house dust. *Clin Exp Allergy* 1995;25:228-233. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1995.tb01033.x>
- 58 Casquete-Roman E, Rosado-Gil T, Postigo I, et al. Profilin cross-reactive panallergen causes latex sensitization in the pediatric population allergic to pollen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:215-219. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2012.07.003>
- 59 Faber MA, Sabato V, Bridts CH, et al. Clinical relevance of the *Hevea brasiliensis* lipid transfer protein Hev b 12. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1645-1648. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.12.1919>
- 60 Decuyper, II, Van Gasse AL, Faber MA, et al. Exploring the diagnosis and profile of cannabis allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:983-989 e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.09.017>
- 61 International Nomenclature Committee of Allergens (IUIS). Available from: <http://www.allergen.org>
- 62 Kahn SL, Podjasek JO, Dimitropoulos VA, et al. Natural rubber latex allergy. *Dis Mon* 2016;62:5-17. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2015.11.002>
- 63 Bernardino R, Pucci N, Azzari C, et al. Sensitivity and specificity of different skin prick tests with latex extracts in pediatric patients with suspected natural rubber latex allergy--a cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:315-318. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2007.00662.x>
- 64 Leuzzi M, Vincenzi C, Sechi A, et al. Delayed hypersensitivity to natural rubber latex: Does it exist or not? *Contact Dermatitis* 2019;81:404-405. <https://doi.org/10.1111/cod.13353>
- 65 Bendewald MJ, Farmer SA, Davis MD. An 8-year retrospective review of patch testing with rubber allergens: the Mayo Clinic experience. *Dermatitis* 2010;21:33-40.

- ⁶⁶ Liccardi G, D'Amato G, Canonica GW, et al. Systemic reactions from skin testing: literature review. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:75-78.
- ⁶⁷ Katelaris CH. Latex allergy: diagnosis and management. *WAO* 2022.
- ⁶⁸ de Sa AB, Oliveira LC, Camilo R, et al. Latex sensitization in patients with myelomeningocele: contribution of microarray technique. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2018;50:135-138. <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.52>
- ⁶⁹ Seyfarth F, Schliemann S, Wiegand C, et al. Diagnostic value of the ISAC((R)) allergy chip in detecting latex sensitizations. *Int Arch Occup Environ Health* 2014;87:775-781. <https://doi.org/10.1007/s00420-013-0921-6>
- ⁷⁰ Trabado AR, Pereira LMF, Romero-Chala S, et al. Evaluation of latex subclinical sensitization by way of the basophil activation test and specific IgE to latex recombinant allergens. *Allergol Int* 2013;62:385-387. <https://doi.org/10.2332/allergolint.12-LE-0502>
- ⁷¹ Rauf-Heimsoth M, Rihis HP, Rozynek P, et al. Quantitative analysis of immunoglobulin E reactivity profiles in patients allergic or sensitized to natural rubber latex (*Hevea brasiliensis*). *Clin Exp Allergy* 2007;37:1657-1667. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02833.x>
- ⁷² Schuler S, Ferrari G, Schmid-Grendelmeier P, et al. Microarray-based component-resolved diagnosis of latex allergy: isolated IgE-mediated sensitization to latexprofilin Hev b8 may act as confounder. *Clin Transl Allergy* 2013;3:11. <https://doi.org/10.1186/2045-7022-3-11>
- ⁷³ Kelly KJ, Wang ML, Klancnik M, et al. Prevention of IgE sensitization to latex in health care workers after reduction of antigen exposures. *J Occup Environ Med* 2011;53:934-940. <https://doi.org/10.1097/JOM.0b013e31822589dc>
- ⁷⁴ Bernstein DI. Management of natural rubber latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(Suppl. 2):S111-S116. <https://doi.org/10.1067/mai.2002.125330>
- ⁷⁵ Kisling LA, J MD. Prevention strategies. *StatPearls, Treasure Island (FL)*: 2022.
- ⁷⁶ De Queiroz M, Combet S, Berard J, et al. Latex allergy in children: modalities and prevention. *Paediatr Anaesth* 2009;19:313-319. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2009.02955.x>
- ⁷⁷ Obojski A, Chodorski J, Barg W, et al. Latex allergy and sensitization in children with spina bifida. *Pediatr Neurosurg* 2002;37:262-266. <https://doi.org/10.1159/000066219>
- ⁷⁸ Kostyal D HK, Beezhold D, Lockwood S, et al. Latex as a significant source of *Hevea brasiliensis* allergen exposure. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2009;103:354-355. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60537-6](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60537-6)
- ⁷⁹ Kujala V, Alenius H, Palosuo T, et al. Extractable latex allergens in airborne glove powder and in cut glove pieces. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1077-1081. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2002.01413.x>
- ⁸⁰ Kelly KJ, Sussman G. Latex allergy: where are we now and how did we get there? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1212-1216. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.05.029>
- ⁸¹ Critchley E, Pemberton MN. Latex and synthetic rubber glove usage in UK general dental practice: changing trends. *Heliyon* 2020;6:e03889. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03889>
- ⁸² Nucera E, Schiavino D, Pollastrini E, et al. Sublingual desensitization in children with congenital malformations and latex allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:606-612. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2006.00458.x>
- ⁸³ Allmers H, Schmengler J, Skudlik C. Primary prevention of natural rubber latex allergy in the German health care system through education and intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:318-323. <https://doi.org/10.1067/mai.2002.126461>
- ⁸⁴ Hunt LW, Kelkar P, Reed CE, et al. Management of occupational allergy to natural rubber latex in a medical center: the importance of quantitative latex allergen measurement and objective follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(Suppl. 2):S96-S106. <https://doi.org/10.1067/mai.2002.125442>
- ⁸⁵ Saary MJ, Kanani A, Alghadeer H, et al. Changes in rates of natural rubber latex sensitivity among dental school students and staff members after changes in latex gloves. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:131-135. <https://doi.org/10.1067/mai.2002.120557>
- ⁸⁶ Tarlo SM, Easty A, Eubanks K, et al. Outcomes of a natural rubber latex control program in an Ontario teaching hospital. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:628-633. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.118792>
- ⁸⁷ Schmid K, Christoph Broding H, Niklas D, et al. Latex sensitization in dental students using powder-free gloves low in latex protein: a cross-sectional study. *Contact Dermatitis* 2002;47:103-108. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0536.2002.470209.x>
- ⁸⁸ Caballero ML, Quirce S. Identification and practical management of latex allergy in occupational settings. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11:977-992. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2015.1059754>
- ⁸⁹ Chow KS, Mat-Isa MN, Bahari A, et al. Metabolic routes affecting rubber biosynthesis in *Hevea brasiliensis* latex. *J Exp Bot* 2012;63:1863-1871. <https://doi.org/10.1093/jxb/err363>
- ⁹⁰ Siler DJ, Cornish K, Hamilton RG. Absence of cross-reactivity of IgE antibodies from subjects allergic to *Hevea brasiliensis* latex with a new source of natural rubber latex from guayule (*Parthenium argentatum*). *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:895-902. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(96\)80005-4](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(96)80005-4)
- ⁹¹ Beierwaltes P, Schoessler S. Latex safe at school: a student-centered approach. *NASN Sch Nurse* 2017;32:343-345. <https://doi.org/10.1177/1942602X17715495>
- ⁹² Gentili A, Lima M, Ricci G, et al. Secondary prevention of latex allergy in children: analysis of results. *Pediatr Med Chir* 2006;28:83-90.
- ⁹³ Garabrant DH, Roth HD, Parsad R, et al. Latex sensitization in health care workers and in the US general population. *Am J Epidemiol* 2001;153:515-522. <https://doi.org/10.1093/aje/153.6.515>
- ⁹⁴ Accetta D, Kelly KJ. Recognition and management of the latex-allergic patient in the ambulatory plastic surgical suite. *Aesthet Surg J* 2011;31:560-565. <https://doi.org/10.1177/1090820X11411580>
- ⁹⁵ Stinkens R, Verbeke N, Van de Velde M, et al. Safety of a powder-free latex allergy protocol in the operating theatre: a prospective, observational cohort study. *Eur J Anaesthesiol* 2019;36:312-313. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000953>
- ⁹⁶ Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Sublingual immunotherapy in patients with latex allergy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Dermatolog Treat* 2017;28:600-605. <https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1303567>
- ⁹⁷ Morfin Maciel BM CMB. Fracaso de la inmunoterapia sublingual para tratar la alergia al látex. *Comunicación de un caso. Rev Alerg Mex* 2008;55:76-81.
- ⁹⁸ Gastaminza G, Algorta J, Uriel O, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of sublingual immunotherapy in natural rubber latex allergic patients. *Trials* 2011;12:191. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-12-191>
- ⁹⁹ Antico A, Pagani M, Crema A. Anaphylaxis by latex sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006;61:1236-1237. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01155.x>
- ¹⁰⁰ Nucera E, Schiavino D, Sabato V, et al. Sublingual immunotherapy for latex allergy: tolerability and safety profile of rush build-up phase. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1147-1154. <https://doi.org/10.1185/030079908X291903>
- ¹⁰¹ Pereira C, Rico P, Lourenco M, et al. Specific immunotherapy for occupational latex allergy. *Allergy* 1999;54:291-293. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.1999.00954.x>
- ¹⁰² Tabar AI, Anda M, Bonifazi F, et al. Specific immunotherapy with standardized latex extract versus placebo in latex-allergic patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;141:369-376. <https://doi.org/10.1159/000095463>
- ¹⁰³ Smith DM, Freeman TM. Sublingual immunotherapy for other indications: venom large local, latex, atopic dermatitis, and food. *Immunol Allergy Clin North Am* 2020;40:41-57. <https://doi.org/10.1016/j.iacl.2019.09.011>
- ¹⁰⁴ Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, et al. Sublingual desensitization: a new approach to latex allergy problem. *Anesth Analg* 2002;95:956-960. <https://doi.org/10.1097/0000539-200210000-00031>
- ¹⁰⁵ Bernardini R, Campodonico P, Burastero S, et al. Sublingual immunotherapy with a latex extract in paediatric patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1515-1522. <https://doi.org/10.1185/030079906X115711>
- ¹⁰⁶ Nettis E, Colanardi MC, Soccio AL, et al. Double-blind, placebo-controlled study of sublingual immunotherapy in patients with latex-induced urticaria: a 12-month study. *Br J Dermatol* 2007;156:674-681. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07738.x>
- ¹⁰⁷ Buyukozturk S, Gelincik A, Ozseker F, et al. Latex sublingual immunotherapy: can its safety be predicted? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:339-342. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2010.01.014>
- ¹⁰⁸ Lasa Luaces EM, Tabar Purroy AI, Garcia Figueroa BE, et al. Component-resolved immunologic modifications, efficacy, and tolerance of latex sublingual immunotherapy in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:367-372. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2012.03.005>
- ¹⁰⁹ Giovannini M, Mori F, Barni S, et al. Tailored sublingual immunotherapy in a monosensitized child with natural rubber latex allergy. *Pharmacology* 2020;105:719-722. <https://doi.org/10.1159/000508140>
- ¹¹⁰ Nettis E, Delle Donne P, Di Leo E, et al. Latex immunotherapy: state of the art. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:160-165. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2012.07.004>
- ¹¹¹ Leynadier F, Doudou O, Gaouar H, et al. Effect of omalizumab in health care workers with occupational latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:360-361. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.11.020>
- ¹¹² Di Leo E, Calogiuri G, Macchia L, et al. Use of omalizumab in uncontrolled chronic spontaneous urticaria also improved latex-induced contact urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:300-302. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.05.005>
- ¹¹³ Aruanno A, Chini R, Nucera E. Efficacy of omalizumab in reducing latex allergy. *Postepy Dermatol Alergol* 2021;38:921-923. <https://doi.org/10.5114/ada.2021.110072>