



SIAIP

anno XXXIV numero 02 | 2020

RIVISTA DI Immunologia e Allergologia Pediatria

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI ALLERGOLOGIA E IMMUNOLOGIA PEDIATRICA



Percorso
Formativo
ECM FAD
9 crediti

In questo numero

EDITORIALE

PEDIATRIA FUTURA: TECNOLOGIA
E INTELLIGENZA ARTIFICIALE
IN IMMUNOALLERGOLOGIA

IL BAMBINO A CASA E A SCUOLA

CASO CLINICO

LETTERATURA IN PILLOLE

PERCORSO FORMATIVO ECM FAD

DOCUMENTI DALLE NOSTRE COMMISSIONI

FOCUS ON

PACINI
EDITORE
MEDICINA

www.riaponline.it



SIAIP

anno XXXIV numero 02 | 2020

RIVISTA DI Immunologia e Allergologia Pediatria

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI ALLERGOLOGIA E IMMUNOLOGIA PEDIATRICA

Percorso
Formativo
ECM FAD
9 crediti

Co-Direttori

Marzia Duse
Giampaolo Ricci

COMITATO DI REDAZIONE

Responsabili coordinamento

Elena Galli (Roma)
Giuseppe Pingitore (Roma)

Componenti

Elena Carboni (Catanzaro)
Rita Carsetti (Roma)
Riccardo Castagnoli (Pavia)
Pasquale Comberiatì (Pisa)
Arianna Giannetti (Bologna)
Alessandra Gori (Roma)
Ahmad Kantar (Bergamo)
Amelia Licari (Pavia)
Carla Mastroianni (Bari)
Domenico Minasi (Reggio Calabria)
Luca Pecoraro (Verona-Mantova)
Marianna Riccio (Roma)*
Alberto Tozzi (Roma)

CONSIGLIO DIRETTIVO SIAIP

Presidente

Gian Luigi Marseglia

Past President

Marzia Duse

Vice Presidente

Michele Miraglia Del Giudice

Segretario

Amelia Licari

Tesoriere

Fabio Cardinale

Consiglieri

Carlo Caffarelli, Claudio Cravidi,
Mauro Calvani, Alberto Martelli

Revisori dei conti

Elena Chiappini, Sara Manti

* Infermiere pediatrico

Edizione

Pacini Editore Srl
Via Gherardesca 1 • 56121 Pisa
Tel. 050 31 30 11 • Fax 050 31 30 300
info@pacinieditore.it • www.pacinimedica.it

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

Divisione Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli

Medical Projects and Publishing Director
Office: 050 3130255 • Mail: atognelli@pacinieditore.it

Fabio Poponcini

Sales Manager
Office: 050 3130218 • Mail: fpoponcini@pacinieditore.it

Alessandra Crosato

Junior Sales Manager
Office: 050 3130239 • Mail: acrosato@pacinieditore.it

Manuela Mori

Advertising and New Media Manager
Office: 050 3130217 • Mail: mmori@pacinieditore.it

Redazione

Lisa Andreazzi

Office: 050 3130285 • Mail: landreazzi@pacinieditore.it

Grafica e impaginazione

Massimo Arcidiacono

Office: 050 3130231 • Mail: marcidiacono@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

PACINI
EDITORE
MEDICINA

www.riaponline.it

1 EDITORIALE*M. Duse, G. Ricci***PEDIATRIA FUTURA: TECNOLOGIA E INTELLIGENZA ARTIFICIALE
IN IMMUNOALLERGOLOGIA****2 Se l'innovazione digitale spinge l'immunoallergologia pediatrica***A.E. Tozzi***IL BAMBINO A CASA E A SCUOLA****7 Assistenza domiciliare al bambino con immunodeficienza primitiva*****Raccomandazioni agli Infermieri territoriali e ai Pediatri di famiglia per le infusioni domiciliari di immunoglobuline sottocute****M. Riccio, B. Cinicola, R. Brunetti, G. de Castro, A.M. Zicari, M. Duse***CASO CLINICO****11 Anafilassi da inalazione di vapori di gamberi alla griglia***S. D'Elíos, C. De Muto, G. Bini, I. Trambusti, M. Sepich, M. Di Cicco, P. Comberiat, D. Peroni***LETTERATURA IN PILLOLE****13 A cura della Commissione Diagnostica Allergologica della SIAIP****EOE disease monitoring: where we are and where we are going***B. Godwin, B. Wilkins, A.B. Muir***INSERTO****Percorso Formativo ECM FAD****I Anafilassi da esercizio cibo-dipendente o meglio da sommazione***A cura della Commissione Allergie Alimentari della SIAIP**G.C. Indirli, C. Anania, B. Cuomo, E. D'Auria, F. Decimo, V. Mastroilli, A. Santoro, M.U.A. Sartorio, E. Veronelli, M. Calvani***DOCUMENTI DALLE NOSTRE COMMISSIONI****15 Allergia a chemioterapici nel bambino***A cura della Commissione Farmaci della SIAIP**F. Franceschini, P. Bottau, S. Caimmi, L. Liotti, C. Paglialunga, A. Bianchi, G. Crisafulli, F. Mori, F. Saretta, C. Caffarelli***FOCUS ON****24 Peculiarità della tosse cronica in età pediatrica***A. Kantar, M. Seminara*

Editoriale

Marzia Duse
Giampaolo Ricci

Cari amici,

siamo arrivati all'estate e con questa anche il nostro numero estivo. Nonostante i problemi di pandemia e oltre al numero speciale su COVID-19 che trovate *online* sul sito della nostra Rivista, siamo riusciti a collezionare un secondo numero 2020 davvero straordinario, con articoli estremamente interessanti, stimolanti e di grande attualità.

Partiamo dal primo articolo di "Pediatria futura: tecnologia e intelligenza artificiale in immunoallergologia", una nuova rubrica che riteniamo importante perché può rappresentare uno stimolo ad aggiornare il nostro comportamento clinico utilizzando nuove tecnologie. In questo caso si parla delle applicazioni delle tecnologie digitali. Alberto Tozzi è attualmente il maggior esperto in questo settore e il suo tentativo di individuare scenari e modalità in cui ci dovremo muovere nel futuro prossimo è di enorme interesse come è desumibile dal titolo *Se l'innovazione digitale spinge l'immunoallergologia pediatrica*. Ci vengono spiegati i vantaggi a gestire da remoto i pazienti ma ci vengono paventati anche i rischi. Esistono in particolare problemi regolatori per gli strumenti medicali, ci possono essere problemi metodologici legati alle modalità di raccolta dei dati. Il dovere dei clinici sarà quello di accertarsi che "l'introduzione e l'applicazione di questi strumenti nella pratica clinica siano rigorosamente adeguati alle misure di effi-

cacia e sicurezza". L'allergologia pediatrica è all'avanguardia: dobbiamo continuare su questa strada.

La Commissione coordinata da Mauro Calvani ha prodotto un interessante lavoro sull'*Anafilassi da esercizio cibo-dipendente o meglio da sommazione*, una visione, un taglio nuovo e molto pratico che costituisce il primo argomento del Corso di Aggiornamento in Allergologia pediatrica cui è legata la FAD che potete trovare sul sito della Società (è gratuita per i Soci!). Ormai è chiaro: l'anafilassi non di rado viene scatenata dall'evento o intervento contemporaneo di più condizioni: i fattori che si sommano più frequentemente in Pediatria sono l'ingestione di un alimento e l'esercizio fisico. In altri casi oltre all'alimento e all'esercizio fisico, perché si verifichi la reazione anafilattica debbono essere presenti altri cofattori come il ciclo mestruale o l'assunzione di alcol o di farmaci antinfiammatori non steroidei. Questo rende più difficile orientare il percorso diagnostico già complesso di per sé e perciò le indicazioni che vengono date nel riepilogo finale dell'articolo sono quanto mai preziose.

A questo articolo FAD fa da riscontro un altro eccellente contributo di Carlo Caffarelli e della sua Commissione che affrontano il tema dell'*Allergia a chemioterapici nel bambino*. Si tratta di un problema molto sentito soprattutto da chi lavora in ospedali dove vengono curati i bambini oncologici: situa-

zioni estreme che però devono poter trovare delle soluzioni valide e condivise.

Un altro articolo portante e molto utile per la nostra pratica quotidiana è sulla tosse: Ahmad Kantar, con la sua grande esperienza pneumologica, insieme a Manuela Seminara, ci aiutano a individuarne le cause, a distinguere tra tosse acuta, di più semplice inquadramento, e la tosse cronica, assai più complessa, e a trovare le soluzioni più adeguate. Come avevamo promesso nel primo numero di quest'anno, era nostra intenzione dare voce anche ad altre professionalità e per la nuova rubrica "Il bambino a casa e a scuola" siamo stati felici di ricevere il lavoro di Marianna Riccio sull'*Assistenza domiciliare al bambino con immunodeficienza primitiva. Raccomandazioni agli Infermieri territoriali e ai Pediatri di famiglia per le infusioni domiciliari di immunoglobuline sottocute*. Un documento pratico e utile anche e soprattutto al Pediatra di famiglia cui si propone una *check list* per seguire al meglio i piccoli pazienti che devono periodicamente praticare l'infusione di immunoglobuline.

Un numero davvero ricco in cui potete trovare altre rubriche altrettanto stimolanti, curate da colleghi giovani e meno giovani: rappresentano pillole di rapido aggiornamento scientifico su argomenti peculiari: leggetele, ne vale la pena.

E infine, buona estate a tutti.

Se l'innovazione digitale spinge l'immunoallergologia pediatrica

Alberto E. Tozzi

Area di Ricerca Malattie Multifattoriali e Malattie Complesse, Ospedale Bambino Gesù, Roma

PREMESSE

Senza nessun preavviso siamo improvvisamente piombati in un'epoca che impone una riflessione urgente sul futuro. La pandemia da SARS-COV-2 ha cambiato radicalmente il paradigma dell'assistenza sanitaria e difficilmente questo cambiamento sarà temporaneo. È il momento in cui le soluzioni innovative, comprese quelle tecnologiche, entrano prepotentemente in campo perché risolvono alcuni dei punti chiave dell'emergenza pandemica: la rapidità di azione, la necessità di mantenere distanze sociali, il supporto all'autonomia del paziente, la semplificazione. Non è un caso che le prestazioni mediche da remoto abbiano subito un'improvvisa impennata perfino nel nostro Paese dove abbiamo finalmente preso coscienza del fatto che la telemedicina è uno strumento utile e affidabile. Molte applicazioni tecnologiche riguardano specificamente l'allergologia e hanno implicazioni pratiche per la pediatria. La lezione che stiamo imparando, volenti o nolenti, è che la pressione dell'emergenza ci costringe a pensare nuovi processi e a capire che questa è l'essenza dell'innovazione, laddove la tecnologia rappresenta solo uno strumento a supporto.

Connettività e comunicazione a distanza

In nome dell'empatia tra medico e paziente e della qualità delle cure abbiamo fatto di tutto per privilegiare il contatto diretto medico-paziente in persona, con qualche difficoltà nella gestione operativa, salvo renderci conto durante l'emergenza COVID-19 che alcune prestazioni possono essere sostituite da una videochiamata. Non è il caso di estremizzare, ma non vi è dubbio che questa emergenza sia la più grande opportunità formativa in tema di strumenti digitali per la salute, in primis quelli per la comunicazione a distanza. Ovviamente l'aspetto tecnologico è secondario rispetto al processo che deve essere messo a punto per standardizzare questo tipo di prestazioni. Sarebbe estremamente riduttivo pensare che la telemedicina si possa ridurre a una videochiamata, perché la grande opportunità che stiamo vivendo è la possibilità che invece di sostituire *d'emblée* le prestazioni in persona con prestazioni da remoto, possiamo reinventare percorsi diagnostico terapeutici completamente digitali o ibridi. Questa possibilità è di valore perché permette di creare degli standard che sono essenziale premessa per la replicabilità dei processi e per la loro valutazione. La tecnologia ci aiuta: ormai la connettività a internet è disponibile ovunque senza costi o a costo molto basso, la qualità della connessione disponibile (larghezza di banda e velocità) aumenta costantemente, e il dispositivo ubiquitario per la connessione, lo smartphone, è sempre in tasca a ogni individuo.

Misurare qualsiasi cosa ovunque

La tecnologia ha fatto passi da gigante nel campo della biosensoristica. Il risultato è che oggi sono a disposizione sensori di dimensioni microscopiche, dal costo irrisorio, e in grado di riconoscere e talvolta misurare i livelli di sostanze chimiche su matrice solida, liquida o gassosa. Esistono quindi le condizioni per eseguire test clinici fuori dal laboratorio, ed è possibile dare al paziente la possibilità di misurare, nel luogo in cui si trova, parametri ambientali altrimenti non disponibili. Dal punto di vista delle tecnologie, i sensori per la diagnostica e la misura delle sostanze ambientali si avvalgono della microfluidica e di altri principi bioelettrici la cui applicazione potrebbe cambiare radicalmente le modalità di approccio alla diagnostica.

Pediatria futura: tecnologia e intelligenza artificiale in immunoallergologia

CORRISPONDENZA

Alberto E. Tozzi

albertoeugenio.tozzi@opbg.net

Conflitto di interessi: l'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

Come citare questo articolo: Tozzi AE.

Se l'innovazione digitale spinge l'immunoallergologia pediatrica. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2020;34(02):-2-6.

© 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>

Buona parte dell'innovazione in questo settore riguarda la possibilità di rilevare parametri che normalmente si misurano su sangue, ma in maniera non invasiva. Aggiungendo le piccole dimensioni di questi oggetti, è comprensibile il grande potenziale offerto dalla portabilità e dalla misura ripetuta di parametri che altrimenti si rileverebbero solo in laboratorio. Il tema della standardizzazione e della qualità delle rilevazioni in questo settore è cruciale e richiede estrema attenzione allo scopo di perseguire la precisione delle misure.

Potenziare la capacità di interpretazione dei dati

Una delle frontiere più interessanti offerte dalla tecnologia riguarda l'applicazione di sistemi di intelligenza artificiale. La grande potenza di calcolo disponibile a basso costo, perfino su sistemi portatili, ha contribuito ad aumentare le esperienze in merito e, ovviamente, le aspettative. In sintesi, i sistemi di intelligenza artificiale hanno la possibilità di gestire grandi quantità di dati e di eseguire operazioni di predizione (del tutto simili alle regressioni statistiche tradizionali). I sistemi di intelligenza artificiale imparano (e se i dati a disposizione sono tanti, imparano molto bene) e interpretano nuovi dati confrontandoli con quelli che hanno utilizzato durante il training. Questi sistemi consentono di valutare pattern di dati anche molto complessi e insiememente di fattori predittivi che con le usuali tecniche statistiche sarebbe complesso riconoscere. La capacità analitica di questi sistemi si estende a due campi di applicazione particolari. Uno è l'analisi del linguaggio naturale. Siamo ancora abituati a dare per scontato che alcune informazioni sono registrate in testo libero, talvolta neanche annotato in forma digitale. Ai sistemi di intelligenza artificiale si può "insegnare" ad interpretare il linguaggio naturale estraendo informazioni sintetiche. Ulteriore campo di applicazione dei sistemi di intelligenza artificiale è l'analisi delle immagini. Queste ultime, possono subire livelli di classificazione e interpretazione impossibili con un intervento manuale.

Dare al paziente e alla famiglia l'autonomia che si meritano

L'oggetto che ha cambiato le prospettive di cura e di ricerca scientifica, insieme alla connettività a internet, è indubbiamente lo smartphone. Questo dispositivo non solo ci accompagna praticamente ovunque, ma può essere sempre connesso, ha a bordo una potenza di calcolo sufficiente per eseguire operazioni complesse e ha già in dotazione alcuni sensori. Certo, non si può pensare che questi dispositivi siano a diretta disposizione del bambino (con altri eventuali ricadute negative), ma certamente sono sempre a disposizione dei genitori. La possibilità di comunicare continuamente e di elaborare dati e misure consente di fornire alla famiglia strumenti che possono restituire, dove possibile, un'autonomia e una responsabilità che spesso è delegata, a tutto vantaggio della tempestività e della personalizzazione delle cure.

Verso un fenotipo digitale

Tutti gli individui (e per i bambini i loro caregivers) lasciano tracce

digitali ovunque. I commenti e le interazioni che avvengono online, in particolare sui social network, ne sono un esempio. Sono anche tracce digitali i dati che possono essere misurati attraverso dispositivi indossabili oppure dal solito smartphone. Questi dati hanno valore informativo sulla salute della persona e si possono aggiungere ai dati clinici per caratterizzare il fenotipo di una malattia. Ecco il fenotipo digitale ¹ una dimensione che si aggiunge a quelle cliniche alle quali siamo abituati e che può arricchire le osservazioni che servono per la diagnosi e la terapia.

L'IMPATTO DELLE TECNOLOGIE DIGITALI IN IMMUNOALLERGOLOGIA PEDIATRICA

Migliore aderenza e personalizzazione delle terapie

Prendiamo l'asma bronchiale. Una patologia spesso fuori controllo per una non adeguata compliance alla terapia. Quest'ultima rappresenta una delle cause principali di ricovero ospedaliero, morte improvvisa, aumento dei costi di cura e bassa qualità della vita ^{2,3}. Molte soluzioni sono state proposte per inviare un richiamo al paziente per non dimenticare la somministrazione della terapia, complice il telefonino. Misurare davvero quanta terapia fa il paziente però è altra cosa. Sono ormai disponibili dispositivi che consentono di monitorare a distanza il numero di puffi di broncodilatatore che il paziente assume. Provate a immaginare una applicazione installata sul telefonino che permette di registrare anche i dati derivati da uno spirometro portatile. Poi aggiungete un sistema *social* che segnala le aree dove il paziente accusa un peggioramento dei sintomi. Collegate poi i dati di monitoraggio derivanti dai sistemi di aerobiologia. E magari collegate anche un sensore che vi avverte con un segnale sul telefonino se il farmaco sta per finire o se avete lasciato il nebulizzatore a casa. In tempi non sospetti, sulle pagine della RIAP avevamo ospitato David van Sickle, un ricercatore che si occupava di sensori per i nebulizzatori ⁴. van Sickle dirige oggi Propeller Health, una piattaforma che riunisce tutte le funzioni sopra descritte, un vero e proprio assistente personale per il paziente. Le piattaforme di questo tipo hanno un impatto misurabile sulle cure sia dal punto di vista clinico che economico ^{5,6}, anche se l'aderenza alle terapie declina sempre nel tempo indipendentemente dall'uso di tecnologie. Al ritmo di almeno 200 nuove app al giorno disponibili sui market digitali ci sarà bisogno di attenzione e metodo per misurarne l'efficacia e la qualità, terreno ancora abbastanza poco standardizzato ⁷. Questi sistemi migliorano comunque l'aderenza alla terapia, il controllo dell'asma, la qualità della vita e l'uso dei sistemi sanitari ⁸. In generale, gli interventi digitali per la gestione dell'asma bronchiale in età pediatrica sono promettenti e dovrebbero tuttavia essere maggiormente studiati in studi sperimentali controllati. Stiamo entrando in un tempo nel quale possiamo disporre di strumenti digitali per la terapia. Invece di avere una molecola chimicamente riconoscibile in un farmaco, il principio attivo è un software. Queste sono le terapie

digitali ⁹ che possono essere usate da sole o in combinazione con farmaci tradizionali. Il loro potenziale è grande soprattutto per alcune malattie croniche che sono difficilmente controllabili. Ma se si tratta di terapie come gli altri farmaci, quale sarà il processo di sviluppo e di verifica di sicurezza ed efficacia? Alla fine del 2019 la Germania ha messo in atto un percorso rapido per l'approvazione e il rimborso di terapie digitali e altre applicazioni digitali le cui prove di efficacia e sicurezza vengano completate in 12-24 mesi ¹⁰. È verosimile che un atteggiamento simile provochi una reazione da parte degli altri Paesi Europei e dell'EMA.

Oltre i sensori

In tema di sensoristica c'è disponibilità di numerose soluzioni interessanti per l'immunoallergologia. Una prima area di interesse riguarda la sensoristica per le sostanze volatili e gli inquinanti. Siamo abituati a rilevazioni centralizzate e statiche dei parametri che riguardano queste sostanze che vengono effettuate prevalentemente da agenzie governative. Esistono già in commercio dispositivi che consentono di monitorare la qualità dell'aria in ambiente domestico o addirittura con un dispositivo portatile ¹¹. Questi dispositivi potrebbero consentire di studiare più approfonditamente la relazione tra alcune manifestazioni respiratorie e la concentrazione di sostanze nell'ambiente. Sono di particolare interesse le concentrazioni di particolato, la cui relazione con affezioni respiratorie è tutta da studiare. Ma se volessimo misurare la concentrazione di allergeni? Probabilmente potremo fare anche questo. Il meccanismo in corso di sviluppo per realizzare questo obiettivo da parte di un'azienda tecnologica si fonda su un ingegnoso principio: una pompa per l'aspirazione dell'aria, una superficie adesiva che fissa le particelle in sospensione nell'aria e una sorgente laser che illumina le particelle. Viene creato un ologramma che può essere trattato come un'immagine da confrontare con una opportuna banca dati ¹². È facile immaginare come una simile tecnologia potrebbe consentire non solo di affinare i processi diagnostici delle malattie allergiche, ma soprattutto consentire al paziente di effettuare un monitoraggio autonomo della concentrazione degli allergeni e guidare i relativi comportamenti.

Ma non è finita qui. È possibile miniaturizzare uno spettrometro e con esso costruire un sistema per riconoscere alcuni allergeni alimentari. O il glutine. In pratica è possibile fornire al paziente con una patologia allergica grave (o la celiachia) uno strumento per verificare l'assenza di sostanze che possono innescare una patologia allergica grave o compromettere altri tipi di dieta. Degno di nota il fatto che la fondatrice della compagnia che produce questo dispositivo ha una figlia con allergie alimentari multiple, anche se il sistema che è stato sviluppato ha ancora una sensibilità non adeguata a tutte le situazioni cliniche ¹³. Naturalmente, la possibilità di riconoscere sostanze contenute negli alimenti con uno spettrometro di massa nelle mani del paziente apre scenari impensabili. Basti pensare alla raccolta continua di dati con questo sistema che potrebbe generare una solida base per algoritmi di intelligenza artificiale e la modulazione di regimi di alimentazione su misura come lascia immaginare la campagna di comunicazione dell'azienda produttrice di questo strumento.

Infine, un altro esempio interessante è dato dalla possibilità di registrare anche in modo continuo gli accessi di tosse di un paziente su una traccia audio ¹⁴. Un simile approccio consentirebbe di costruire facilmente una banca dati su larga scala sulla quale addestrare algoritmi di intelligenza artificiale e assegnare diverse tipologie di tosse ad altrettante patologie.

Analizzare le immagini

Se l'intelligenza artificiale sta rivoluzionando la diagnostica radiologica, non c'è dubbio che questa tecnologia abbia rilevanza per la diagnostica e la gestione delle immagini dermatologiche. Come sappiamo, gli algoritmi di intelligenza artificiale ci vedono benissimo, meglio dell'occhio umano. Se poi questi potenti strumenti vengono messi a disposizione del paziente, sul proprio smartphone, è facile comprenderne il potenziale. Non solo è possibile eseguire diagnosi a distanza, ma il paziente ha la possibilità di monitorare nel tempo l'andamento di una lesione dermatologica. Si può esercitare in dermatologia l'azione combinata della diagnosi da remoto (assistita possibilmente da algoritmi addestrati su grandi basi di dati) e del monitoraggio dell'efficacia della terapia, come potrebbe essere nei casi di dermatite atopica grave. Con questo, la prospettiva non è quella di sostituire gli specialisti con degli algoritmi, ma quella di mettere a disposizione del medico e del paziente sistemi che semplifichino i processi, rendano più rapide le diagnosi semplici e consentano di concentrarsi sulle diagnosi più difficili. Dal punto di vista tecnico, si è scoperto che i processori pensati per gestire la grafica dei computer vanno benissimo per far girare programmi di intelligenza artificiale dedicati alle immagini compreso l'uso delle *convolutional neural network*, i sistemi che hanno rivoluzionato l'analisi digitale delle immagini ¹⁵. Questi sistemi possono beneficiare di dermoscopi che non hanno necessità di essere appoggiati sulle lesioni e che quindi hanno potenziale applicazione soprattutto nel bambino evitando almeno in parte procedure invasive ¹⁶.

Altre tracce digitali

In tema di fenotipo digitale bisogna ricordare che le persone si raccontano. E se stanno male pubblicano i propri sintomi sui social network oppure cercano conforto su un motore di ricerca. In fondo Google ci aveva già pensato a usare i termini di ricerca sul motore più famoso del mondo per predire la diffusione dell'influenza. Non tutti sono d'accordo sul fatto che queste tracce digitali siano utili, però la relazione tra sintomi di rinite allergica, assunzione di anti-istaminici dichiarati su Twitter e concentrazione di pollini è evidente ¹⁷. Per una patologia per la quale non esiste un sistema di sorveglianza potrebbe essere una buona soluzione.

Tele-immuno-allergologia

A questo punto è intuitivo come le cure e le interazioni a distanza, quello che normalmente viene definito telemedicina, può essere molto di più che una semplice videochiamata. Le discipline specialistiche che erogano prestazioni a distanza possono fare tesoro di un nutrito armamentario di tecnologie e dispositivi per costruire veri percorsi digitali per il paziente con specifiche patologie. La possibilità di rilevare

a distanza segni e misure digitali, di eseguire misure ripetute, e di erogare perfino terapie attraverso strumenti digitali, cambia tutto. D'altra parte l'allergologia rappresenta un terreno ideale per la telemedicina perché i pazienti sono per la maggior parte del tempo sani, eseguono frequenti visite mediche, e possono trasmettere informazioni multimediali a distanza in forma sincrona e asincrona, comprese eventuali manifestazioni cliniche da sensibilizzazione in tempo reale¹⁸. Inoltre, la telemedicina rappresenta un'opportunità per il bambino con esigenze di salute speciali le cui famiglie potrebbero essere direttamente coinvolte nel disegno e nella pianificazione di programmi di salute digitale dedicati¹⁹.

Intelligenza artificiale al servizio del medico e del paziente

La miniera di informazioni dispersa nelle note cliniche, anamnesi compresa, può essere intercettata e interpretata con l'aiuto dell'intelligenza artificiale attraverso l'interpretazione del linguaggio naturale. Pensiamo all'asma bronchiale. È possibile definire alcune regole per setacciare i dati delle cartelle cliniche elettroniche: una diagnosi già posta da un altro medico, una storia di tosse con wheezing, dispnea, elevati livelli di IgE, ed altro²⁰. Una volta addestrato l'algoritmo a riconoscere come queste informazioni vengono descritte nel linguaggio comune, è come avere un test diagnostico. E l'algoritmo più si allena, più impara e più è preciso.

Lo stesso meccanismo può essere utilizzato per scovare altre diagnosi che potrebbero addirittura essere misconosciute: dermatite atopica, allergie alimentari, allergie ai farmaci.

Uno strumento in grado di interpretare il linguaggio naturale ha numerose possibili implicazioni, dalla deduzione della compliance alle terapie, alle premesse per consolidare le informazioni necessarie per sviluppare i sistemi di decisione clinica assistita, alla possibilità di usare questa tecnologia per attività di ricerca con la quale raccogliere dati da archivi non strutturati. Nel caso, ad esempio, delle allergie a farmaci, un sistema di decisione assistita si può basare sui dati forniti dal paziente durante l'anamnesi²¹.

Fare una ricerca scientifica migliore

Ora che abbiamo confidenza con la tecnologia che di fatto si trova, attraverso lo smartphone, nelle mani del paziente, siamo pronti per disegnare studi scientifici che dalla tecnologia possano trarre il massimo vantaggio. Con le dotazioni di cui abbiamo discusso la porta è aperta ai *patient reported outcomes*, le informazioni di esito che vengono registrate direttamente dal paziente senza intermediazioni. Inoltre, attraverso il telefonino, è possibile registrare continuamente dati che provengono da sensori collegati. A tutti gli effetti questi sono marker digitali di malattia e la strada è aperta per misurare in modo digitale marker tradizionali di malattia ma anche per individuare nuovi marker digitali per nuovi outcome di malattia²². Questa prospettiva richiede un attento percorso e una esplorazione attenta delle alternative alle misure di esposizione e di outcome tradizionali per verificarne la validità. Non c'è dubbio che i sistemi di intelligenza artificiale pos-

sano permettere di setacciare letteralmente tutte le notazioni di testo libero nella cartella clinica per intercettare diagnosi allergologiche²³.

DALLE SOLUZIONI TECNOLOGICHE ALLA PRATICA

Lo spettro delle applicazioni delle tecnologie digitali in allergologia è ampio e molte tecnologie sono già state sviluppate o hanno potenziale per la maggior parte delle condizioni di questa disciplina²⁴, ma non sono le soluzioni pronte a fare l'innovazione, ma l'identificazione dei problemi e l'uso che di queste tecnologie si può fare. Sotto pressione è necessario cambiare i processi di cura e rispondere rapidamente alle mutate esigenze. Riprogrammare le attività di allergologia con l'aiuto della telemedicina è solo uno dei tanti cambiamenti che si possono immaginare. L'uso di prestazioni da remoto insieme ad una accurata pianificazione e assegnazione delle priorità dei pazienti allergologici in corso di pandemia è un'innovazione di processo e una lezione per il futuro²⁵.

L'emergenza che viviamo costringe i clinici ad avvicinarsi ai temi della salute digitale fino alla comprensione dei principi dell'intelligenza artificiale. L'interdisciplinarietà è una delle chiavi di lettura di questo scenario che ha implicazioni anche nella formazione del medico e del pediatra. Se riusciremo a perseguire questo approccio potremo rivoluzionare i percorsi clinici di molte patologie e, ancora una volta, asservire le tecnologie che sembrano complesse, alle esigenze cliniche espresse dal medico e dal paziente²⁶. Siamo, inoltre, appena all'inizio dell'applicazione di nuovi approcci per la ricerca scientifica nella quale le app sconvolgeranno le metodologie tradizionali e i parametri che siamo abituati a rilevare²⁷. Non solo parametri clinici rilevati direttamente dal paziente ma anche nuovi marker di malattia che ci aiuteranno a stratificare più accuratamente le popolazioni in studio. Insieme all'entusiasmo per il nuovo bisogna considerare i rischi connessi che dovrebbero essere attentamente valutati da vari punti di vista. Esiste sicuramente un problema regolatorio dato che molte applicazioni digitali si trovano nella zona grigia tra applicazione consumer e strumenti medicali²⁸. Dovremo infatti sempre più affidarci a percorsi di certificazione delle tecnologie digitali simili a quelli che vengono applicati per i farmaci e i dispositivi medici propriamente detti e riflettere sulle sfide metodologiche correlate. Il tema caldissimo del rilevamento dei *patient reported outcomes* o di dati continuamente raccolti da sensori attraverso lo smartphone pone per esempio alcuni problemi metodologici che possono avere un impatto sul successo delle ricerche cliniche che adottano queste tecnologie²⁸.

Non c'è dubbio che l'allergologia sia all'avanguardia più di altre discipline come mostra la grande attenzione di questa specialità agli strumenti digitali²⁹. È necessario che i clinici esercitino la massima pressione perché i cambiamenti radicali che possiamo ottenere dall'introduzione di essi nella pratica clinica siano continuamente fondati su misure di efficacia e sicurezza. E non è una sfida da poco vista la velocità con la quale le tecnologie vengono prodotte e modificate.

Bibliografia

- 1 Jain SH, Powers BW, Hawkins JB, et al. The digital phenotype. *Nat Biotechnol* 2015;33:462-3.
- 2 Morton RW, Everard ML, Elphick HE. Adherence in childhood asthma: the elephant in the room. *Arch Dis Child* 2014;99:949-53.
- 3 Klok T, Kaptein AA, Brand PL. Non-adherence in children with asthma reviewed: the need for improvement of asthma care and medical education. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:197-205.
- 4 Van Sickle D. Sfide nella gestione dell'asma: le tecnologie emergenti. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2010;24(04):2-9.
- 5 Foster JM, Reddel HK, Usherwood T, et al. Patient-perceived acceptability and behaviour change benefits of inhaler reminders and adherence feedback: a qualitative study. *Respir Med* 2017;129:39-45.
- 6 Morton RW, Elphick HE, Rigby AS, et al. STAAR: a randomised controlled trial of electronic adherence monitoring with reminder alarms and feedback to improve clinical outcomes for children with asthma. *Thorax Online First* 2016;0:1-8.
- 7 Kagen S, Garland A. Asthma and allergy mobile apps in 2018. *Curr Allergy Asthma Rep* 2019;19:6.
- 8 Ramsey RR, Plevinsky JM, Kollin SR, et al. Systematic review of digital interventions for pediatric asthma management. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;pii: S2213-2198.
- 9 Makin S. The emerging world of digital therapeutics. *Nature* 2019;573:S106-S109.
- 10 https://www.bundesgesundheitsministerium.de/digitale-versorgung-gesetz.html?fbclid=IwAR3fF1YE9CMg0HfFKPLF3N6iaTmUxyONNob20lgFhpX1Bx_aps_hdfeg6Fw
- 11 Arroyo P, Herrero JL, Suárez JI, et al. Wireless sensor network combined with cloud computing for air quality monitoring. *Sensors (Basel)* 2019;19(3).
- 12 Wu Y, Calis A, Luo Y, et al. Label-free bioaerosol sensing using mobile microscopy and deep learning. *ACS Photonics* 2018;11:4617-27.
- 13 <https://tellspec.com/>
- 14 Monge-Alvarez J, Hoyos-Barcelo C, Llesco P, et al. Robust detection of audio-cough events using local hu moments. *IEEE J Biomed Health Inform* 2019;23:184-96.
- 15 Du-Harpur X, Watt FM, Luscombe NM, et al. What is AI? Applications of artificial intelligence to dermatology. *Br J Dermatol* 2020;1:1-8.
- 16 Heratizadeh A, Fricke D, Meinhardt-Wollweber M, et al. Non-contact remote digital dermoscopy - new perspectives on differential diagnosis of inflammatory skin diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:e125-e126.
- 17 Gesualdo F, Stilo G, D'Ambrosio A, et al. Can Twitter be a source of information on allergy? Correlation of pollen counts with tweets reporting symptoms of allergic rhinoconjunctivitis and names of antihistamine drugs. *PLoS One* 2015;10:e0133706.
- 18 Elliott T, Yopes MC. Direct-to-consumer telemedicine. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:2546-52.
- 19 Bird M, Li L, Ouellette C, et al. Use of synchronous digital health technologies for the care of children with special health care needs and their families: scoping review. *JMIR Pediatr Parent* 2019;2:e15106.
- 20 Juhn Y, Liu H. Artificial intelligence approaches using natural language processing to advance EHR-based clinical research. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:463-9.
- 21 Légat L, Van Laere S, Nyssen M, et al. Clinical decision support systems for drug allergy checking: systematic review. *J Med Internet Res* 2018;20:e258.
- 22 Streiff F, Groenen PMA, Miho E. Traditional and digital biomarkers: two worlds apart? *Digit Biomark* 2019;3:92-102.
- 23 Juhn Y, Liu H. Artificial intelligence approaches using natural language processing to advance EHR-based clinical research. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:463-9.
- 24 Matricardi PM, Dramburg S, Alvarez-Perea A, et al. The role of mobile health technologies in allergy care: An EAACI position paper. *Allergy* 2020;75:259-72.
- 25 Shaker MS, Oppenheimer J, Grayson M, et al. COVID-19: pandemic contingency planning for the allergy and immunology clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020 pii: S2213-2198(20)30253-1.
- 26 Messinger AI, Luo G, Deterding RR. The doctor will see you now: How machine learning and artificial intelligence can extend our understanding and treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:476-8.
- 27 Genes N, Violante S, Cetrangol C, et al. From smartphone to EHR: a case report on integrating patient-generated health data. *NPJ Digit Med* 2018;1:23.
- 28 Bousquet J, Ansotegui IJ, Anto JM, et al. Mobile technology in allergic rhinitis: evolution in management or revolution in health and care? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:2511-23.
- 29 Bousquet JJ, Schünemann HJ, Togias A, et al. Next-generation ARIA care pathways for rhinitis and asthma: a model for multimorbid chronic diseases. *Clin Transl Allergy* 2019;9:44.

Il bambino
a casa e a scuola

Assistenza domiciliare al bambino con immunodeficienza primitiva

*Raccomandazioni agli Infermieri territoriali
e ai Pediatri di famiglia per le infusioni
domiciliari di immunoglobuline sottocute*

**Marianna Riccio, Bianca Cinicola, Rita Brunetti, Giovanna de Castro,
Anna Maria Zicari, Marzia Duse**

Centro di Immunologia e Allergologia pediatrica, Dipartimento Materno infantile e di scienze urologiche, Università Sapienza, Roma

CORRISPONDENZA

Marianna Riccio
marianna5.p@outlook.it

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

Come citare questo articolo: Riccio M, Cinicola B, Brunetti R, et al. Assistenza domiciliare al bambino con immunodeficienza primitiva. Raccomandazioni agli Infermieri territoriali e ai Pediatri di famiglia per le infusioni domiciliari di immunoglobuline sottocute. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2020;34(02):7-10.

© 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>

PREMESSE

Le richieste e le aspettative dei bambini con immunodeficienza primitiva e delle loro famiglie sono in continua crescita in funzione dell'aumento delle complessità di cura e le risposte assistenziali richiedono responsabilità e conoscenze sempre più approfondite. Non ultimo l'aspetto comunicativo dal momento che non si può prescindere dalla condivisione del malato/famiglia, sempre più partecipi e attivi nel processo di cura. La centralità del paziente ha condizionato l'evoluzione del ruolo infermieristico e costituisce punto di unione dell'assistenza infermieristica con quella medica: la loro relazione, focalizzata su un modello di collaborazione e di integrazione delle proprie valutazioni e conoscenze, è necessaria per assicurare il raggiungimento dei risultati terapeutici desiderati.

Ne è esempio paradigmatico l'assistenza ai bambini con Immunodeficienze Primitive, malattie caratterizzate da un importante coinvolgimento emotivo e un forte impatto sociale. L'incertezza sul futuro del piccolo paziente modella la percezione dei genitori che devono essere perciò guidati e supportati per qualsiasi dubbio o difficoltà dalle figure di riferimento, Pediatra e Infermiere pediatrico. Le iniziali preoccupazioni e i timori che insorgono a seguito della diagnosi, vengono prontamente gestiti da Pediatri e Infermieri specialisti del Centro di riferimento: grazie alla loro esperienza e preparazione possono fornire al bambino e alla sua famiglia le necessarie indicazioni e raccomandazioni atte ad acquisire capacità di adattamento, capacità di auto-gestione della malattia e dei trattamenti che richiede. Tuttavia, quando si programma ed inizia una terapia domiciliare con le Ig sottocute, questo tipo di supporto può non essere sufficiente: il Centro di riferimento non può garantire quella continuità assistenziale utile a consolidare l'autonomia e sicurezza del nucleo familiare che deve provvedere alla terapia. La deospedalizzazione è una scelta positiva ed efficace solamente se il piccolo paziente e la sua famiglia vengono attentamente seguiti e accompagnati anche dopo la fase di transizione ospedale/domicilio e se si monitora la esecuzione della terapia, evitando comportamenti incerti o inadeguati.

Il periodo di formazione per il passaggio ospedale/domicilio è un percorso educativo molto importante e fornisce ai malati/famiglie tutte le informazioni relative alla gestione delle infusioni con un linguaggio adatto e comprensibile. Si conclude quando i pazienti/famiglie dimostrano di aver compreso ogni elemento della terapia e di essere in grado di eseguire le infusioni con autonomia e sicurezza. A questo fine, essendo molti gli argomenti da trattare durante il *training*, si consiglia di annotare le informazioni principali su un diario personale da poter consultare quando necessario.

In questa fase – in breve – si discutono: 1. il concetto di igiene, asepsi e sterilità; 2. come preparare e manipolare con sicurezza i preparati di immunoglobuline (Ig) e i *devices* per la somministrazione; 3. come gestire la frequenza delle infusioni, la velocità di infusione e i siti cutanei da utilizzare; 4. come affrontare eventuali reazioni collaterali locali; 5. come tenere la documentazione delle somministrazioni.

Il successo di questo percorso dipende molto dalle competenze e dalle capacità educative e relazionali dell'Infermiere che lo gestisce, sia da un punto di vista pratico che sotto l'aspetto emotivo e psicologico.

Tuttavia, l'autonomia e l'indipendenza acquisite dal paziente/famiglia non devono – o non dovrebbero – trasformarsi in un'eccessiva sicurezza che può indurre a trascurare progressivamente gli insegnamenti e l'importanza di una costante supervisione.

Alla luce di tutto questo, appare evidente come sia necessaria la presenza di un supporto territoriale in grado di osservare e interpretare emergenti necessità, identificare tempestivamente eventuali errori e controllare l'adeguatezza della gestione della terapia e della patologia.

IL RUOLO DEGLI OPERATORI SANITARI DEL TERRITORIO: INFERMIERE E PEDIATRA

Il Pediatra di famiglia e le figure infermieristiche territoriali esercitano in questa ottica un ruolo cruciale: hanno un contatto continuo con il bambino e la sua famiglia e molte occasioni per verificare con facilità se le conoscenze e le informazioni acquisite vengono applicate correttamente nel tempo. Infine possono contribuire in modo preponderante al controllo della qualità di vita di questi bambini e a osservare se sono in grado di affrontare serenamente malattia e terapia, al fine di evitare future ripercussioni negative.

Per far questo si propone una breve *check list* di domande cui il paziente/famiglia dovranno rispondere periodicamente con due obiettivi principali: esercitare una sorta di "ripasso" sulla accuratezza delle manovre da eseguire per la gestione della terapia e nel contempo avere una sorta di fotografia del livello di *compliance* che serve sia al Pediatra che al Centro di riferimento per modulare il piano terapeutico (Tab. I).

Se questo questionario venisse posto ogni 6 mesi, si potrebbero valutare eventuali errori da carenze informative o da scarsa manualità all'inizio della deospedalizzazione, ma anche errori tardivi, da eccessiva confidenza nelle manovre. Gli operatori avrebbero inoltre un'ottima occasione per riprendere le raccomandazioni implicite nella *check list*.

Raccomandazioni pratiche

1. Il **materiale necessario** per la somministrazione deve essere controllato scrupolosamente in modo periodico e deve essere conservato correttamente negli appositi luoghi e nelle adeguate condizioni ambientali evitare ogni alterazione.

2. È fondamentale controllare la data di scadenza dei **prodotti di Ig** e della sterilità dei **devices**, la loro integrità, l'aspetto della soluzione delle Ig e la temperatura (alcuni prodotti di Ig devono essere mantenuti in frigorifero tra 2 e 8 C° ma somministrati a temperatura ambiente, altri possono essere conservati a temperatura ambiente non superiore a 25 C°).
3. L'**igiene**, l'**asepsi** e la **sterilità** sono principi fondamentali da trasmettere al paziente con IDP e in terapia domiciliare al fine di prevenire l'insorgenza di infezioni. L'**igiene delle mani** rappresenta una delle misure precauzionali più importanti: deve essere effettuata seguendo la tecnica indicata dagli operatori sanitari, nei momenti più opportuni e utilizzando prodotti adeguati quali sapone detergente (per il lavaggio sociale) e sapone con prodotto antisettico (per il lavaggio antisettico).
 - a. Il rispetto della **sterilità dei materiali** è altrettanto fondamentale per la prevenzione delle infezioni e richiede particolare attenzione durante la preparazione dell'infusione: le tecniche asettiche, come quelle *no-touch*, possono ridurre ulteriormente il rischio infettivo in quanto permettono di evitare la contaminazione dei dispositivi e dei preparati di Ig. Anche la scelta della **zona della casa** in cui eseguire la procedura condiziona il rischio di contaminazione: le superfici di lavoro devono essere sempre mantenute nelle adeguate condizioni igieniche.
4. Per il **sito di infusione** si possono scegliere: zona superiore ed esterna del braccio, parte superiore ed esterna della coscia e zona dell'addome periombelicale. Gli ultimi due sono i siti più utilizzati e in particolare la zona addominale. La scelta deve prendere in considerazione anche le zone da evitare per l'infusione, come per esempio le zone con rilievi ossei, quelle con scarso tessuto adiposo o che presentano alterazioni come segni di infiammazione, di infezione, ematomi o cicatrici.
5. Il sito di infusione scelto deve essere attentamente lavato e medicato per evitare infezioni:
 - a. prima dell'inserimento dell'ago è necessario detergere accuratamente la cute con acqua e sapone e successivamente disinfettare con l'utilizzo di una soluzione antisettica;
 - b. la corretta tecnica di inserimento dell'ago – un particolare ago per le somministrazioni sottocute – nel tessuto sottocutaneo prevede: dopo la disinfezione e aver atteso il tempo di azione dell'antisettico, bisogna formare una plica cutanea per evidenziare il tessuto sottocutaneo e successivamente procedere con l'inserimento dell'ago con un'angolazione di 45° o 90° (a seconda della lunghezza dell'ago utilizzato e dello spessore della cute).
6. Le Ig per via sottocutanea possono provocare **reazioni avverse di tipo locale**, di lieve o di moderata gravità, come bruciore, gonfiore, prurito e rossore. Queste reazioni si vedono più spesso nel corso delle prime infusioni e tendono a risolversi in poco tempo e a ridursi con il progredire del trattamento. Non richiedono dunque particolari rimedi ma devono comunque essere valutate attentamente perché se persistono e/o aggravano, indicano la

TABELLA I. Scheda di controllo per la gestione domiciliare delle Ig sottocute.

Controlla periodicamente la disponibilità e la corretta conservazione dei prodotti di Ig e dei <i>devices</i> per l'infusione?	Sempre	No	A volte dimentico
Controlla la scadenza dei preparati di Ig prima della loro somministrazione?	Sempre	No	A volte dimentico
Controlla l'aspetto dei preparati di Ig prima della loro somministrazione?	Si	Non sono in grado	A volte dimentico
Controlla l'integrità della confezione dei preparati di Ig prima della loro somministrazione?	Si	Non ci bado	A volte dimentico
Controlla la temperatura dei preparati di Ig prima della loro somministrazione?	Si	No	A volte ho fretta
Provvede periodicamente alla manutenzione della pompa di infusione?	Si	Non sono capace	A volte dimentico
Esegue il lavaggio delle mani all'inizio e alla conclusione dell'infusione e per ogni eventuale intervento eseguito durante la stessa?	Si	No	A volte di fretta
Esegue l'igiene della mani utilizzando la tecnica indicata e i prodotti adeguati?	Si	No	A volte dimentico
Pone attenzione alle condizioni ambientali e alla pulizia del luogo in cui prepara il materiale ed esegue l'infusione delle Ig?	Si	Non particolare	Non ho tecniche particolari
Sa riconoscere le zone sterili del materiale dell'infusione ed evitarne la contaminazione durante la sua preparazione?	Si	No	Dipende dal momento
Ricorda quali sono i siti cutanei consigliati?	Si	No	credo di sì, ma non sono sicuro
Ricorda le raccomandazioni per la preparazione della cute prima dell'inserimento dell'ago?	Si	No	Vado ad occhio
Ricorda bene la tecnica di inserimento dell'ago per via sottocutanea?	Si	No: devo riguardare	In parte
Ricorda quali sono le reazioni avverse che si possono presentare nel corso della infusione di Ig?	Si	No	Non sono certo
Controlla periodicamente la cute durante e dopo la somministrazione per individuare eventuali reazioni collaterali locali?	Si	Solo su segnalazione del bambino	
Ricorda come gestisce queste reazioni?	Si	No	Preferisco chiamare
Quali elementi registra sul suo diario per ogni somministrazione di Ig?	Tutti le informazioni	Solo il lotto e la data	Solo data
Riesce a rispettare i volumi, le velocità, i tempi e le frequenze di somministrazione concordate insieme al proprio Medico e Infermiere?	Sempre	Con difficoltà	Quasi mai
Il piano terapeutico stabilito si adatta alle sue attuali esigenze di vita	Si	No	In parte
Ricorda di programmare con il Centro di riferimento eventuali necessità di viaggi o spostamenti?	Sempre	Mai	Solo se richiesto dal centro
Ricorda di riferire eventuali cambiamenti di peso corporeo, stati di malessere, episodi di infezione?	Sempre	Raramente	Solo su richiesta del centro

necessità di valutare una eventuale riduzione del volume o della velocità di infusione.

- Raccogliere la documentazione e i dati relativi ad ogni infusione è fondamentale nella gestione della terapia domiciliare perché riduce il rischio di errore e fornisce tutti i dati al centro di riferimento nelle visite di controllo e consente la valutazione

medica e infermieristica del trattamento domiciliare. Gli elementi da registrare sono: il sito sottocutaneo di infusione, la data e gli orari della terapia, i volumi e le velocità di infusione, le problematiche insorte durante o a seguito del trattamento, la gestione delle eventuali reazioni, il numero del lotto e la data di scadenza di ogni flacone di Ig somministrato.

8. La terapia con *SubCutaneous ImmunoGlobulin* (SCIG) si caratterizza per la possibilità di creare un **percorso terapeutico altamente personalizzato**. Le caratteristiche del regime terapeutico, come i volumi, le frequenze, le velocità e i tempi di infusione vengono stabilite non solo a seconda del prodotto di Ig e delle condizioni cliniche del paziente, ma anche sulla base delle sue personali abitudini di vita. Tuttavia, data la variabilità delle esigenze personali (particolarmente in età pediatrica), tutti questi aspetti della terapia devono essere periodicamente revisionati per migliorare la soddisfazione – e quindi l’adesione – del paziente alla terapia.
9. Il **follow up clinico** ha diverse finalità e, tra queste, registrare ogni variazione che può cambiare il piano terapeutico. Per esempio, una variazione del peso corporeo richiede la revisione del dosaggio di Ig; la persistenza di gravi reazioni collaterali, l’insorgenza di stati di malessere o di infezioni presuppongono una revisione del prodotto di Ig prescritto o di tutto il piano terapeutico.
10. I tempi e i ritmi di vita attuali sono spesso convulsi e molteplici sono le possibilità di intraprendere **viaggi e spostamenti**. La terapia con SCIG domiciliare ha già di per sé garantito ai pazienti una maggiore flessibilità nell’organizzazione di viaggi o spostamenti rispetto alla terapia per via endovenosa, perché non prevede un legame obbligatorio e periodico con la struttura ospedaliera. Tuttavia, ogni spostamento, soprattutto se prolungato, richiede

un’organizzazione terapeutica meticolosa che può essere ben pianificata comunicando e discutendo le migliori opzioni con il Pediatra, l’Infermiere e il Centro di riferimento.

CONCLUSIONI

La continuità assistenziale, garantita da un attivo supporto territoriale, è utile non solo alla famiglia e al bambino con *Primary Immunodeficiency Disease* (PID), ma anche alla realizzazione di una rete integrata tra gli Specialisti di riferimento e i Medici e Infermieri del territorio: un costante dialogo è essenziale per assicurare ai pazienti una maggiore sicurezza del percorso clinico che devono affrontare, specialmente per coloro che abitano lontano dal Centro specialistico. Questa rete può garantire la programmazione dei *follow-up* clinici finalizzati alla revisione del regime terapeutico sia per adattarlo alla crescita del bambino che alla effettiva *compliance* della famiglia

Per questi motivi è auspicabile che i Pediatri e gli Infermieri del territorio vengano coinvolti nel progetto di cura fin dall’inizio, in modo da renderli immediatamente più partecipi e collaborativi nella gestione del bambino e consapevoli del processo di deospedalizzazione. La certezza di essere sostenuti da una rete efficace darebbe serenità alle famiglie e consentirebbe al centro di riferimento di avere un intermediario autorevole che può garantire la continuità assistenziale nei periodi tra le visite di controllo.

Caso clinico

Anafilassi da inalazione di vapori di gamberi alla griglia

Sofia D'Elíos, Carmela De Muto, Giulia Bini, Irene Trambusti, Margherita Sepich, Maria Di Cicco, Pasquale Comberiatì, Diego Peroni

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Pediatria, Università di Pisa

CASO CLINICO

Giunge in ambulatorio una bambina di 10 anni per un episodio di anafilassi caratterizzato da orticaria-angioedema associata a difficoltà respiratoria ingravescente, in seguito all'inalazione dei vapori di cottura di gambero. L'evento si è risolto dopo somministrazione di adrenalina intramuscolo da parte del 118.

In anamnesi risulta storia di dermatite atopica, al momento della visita in remissione, e pregresse reazioni orticarioidi acute al volto dopo ingestione di crostacei e molluschi, successivamente esclusi dalla dieta senza eseguire ulteriori accertamenti.

Inoltre nella storia clinica non risulta alcun sintomo ascrivibile ad allergia ad inalanti.

In ambulatorio si eseguono skin prick tests, risultati positivi per l'estratto di acari maggiori e aragosta. Tramite prelievo ematico, si ricercano IgE specifiche; la bambina risulta sensibilizzata al granchio comune, al gambero, astice, vongola, ostrica, aragosta.

Inoltre si effettua la diagnostica molecolare, che risulta significativa per Pen a1 e Der p 10, rispettivamente la tropomiosina del gambero e dell'acaro (Tab. I).

Viene quindi posta diagnosi di allergia alimentare IgE-mediata ai crostacei e molluschi, raccomandata dieta di eliminazione e prescritto autoiniettore di adrenalina.

CORRISPONDENZA

Sofia D'Elíos

sofia.delios@gmail.com

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

Come citare questo articolo: D'Elíos S, De Muto C, Bini G, et al. Anafilassi da inalazione di vapori di gamberi alla griglia. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2020;34(02):11-12.

© 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>

DISCUSSIONE

L'allergia alimentare IgE-mediata ai crostacei interessa maggiormente l'età adulta, con una prevalenza del 2%, mentre risulta minore la frequenza in età pediatrica (0,1-0,9%).

TABELLA I. Esami ematici eseguiti dalla paziente.

	Esito	Valore di riferimento
IgE totali	103 U/ml	50-120
IgE Specifiche		
Granchio comune	47,70* kUA/L	< 0,1
Gambero	52,80* kUA/L	< 0,1
Astice	55,60* kUA/L	< 0,1
Vongola	20,10* kUA/L	< 0,1
Ostrica	7,76* kUA/L	< 0,1
Aragosta	60,50* kUA/L	< 0,1
<i>Dermatophagoides pteronyssus</i>	10,10* kUA/L	< 0,1
Diagnostica molecolare		
Pen a1 - Gambero nero del golfo	50,40* kUA/L	< 0,1
Der p10 - <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	29,40* kUA/L	< 0,1

I sintomi più comuni conseguenti all'inalazione delle particelle di cibo sono rappresentati da asma, tosse, wheezing e rinocongiuntivite. In aggiunta possono svilupparsi reazioni cutanee come orticaria e rash o sintomi sistemici.

Solitamente le reazioni allergiche scatenate dall'inalazione si verificano in pazienti già sensibilizzati per precedente ingestione dell'alimento incriminato.

Numerose reazioni scatenate dall'inalazione di allergeni vengono classificate come severe, nonostante i conseguenti casi di shock siano rari.

Tutti i cibi possono potenzialmente scatenare manifestazioni cliniche quando inalati¹; in questo contesto i crostacei rappresentano uno dei trigger più frequenti di reazione anafilattica grave da alimento.

La sensibilizzazione e la reazione allergica da alimenti solitamente avvengono in seguito all'ingestione dell'allergene, ma in letteratura è segnalata anche la possibilità di anafilassi da contatto o da inalazione di proteine aerosolizzate, generate durante la cottura o il processamento. In questo caso la reazione può avvenire entro due ore dal contatto². Questa evenienza viene riportata anche e soprattutto per gli allergeni dei molluschi e dei crostacei, in quanto le proteine di alto peso molecolare resistenti al calore possono essere aerosolizzate durante il processo di cottura e gli allergeni così liberati sono in grado di resistere alle alte temperature³.

In questo caso inoltre emerge un'altra caratteristica delle allergie IgE mediate ai crostacei e molluschi: un marcato grado di cross-reattività tra i crostacei (gambero, granchio e aragosta) e altri invertebrati, come l'acaro della polvere⁴. Quest'ultima è da ascrivere alla tropomiosina, un panallergene presente negli invertebrati e quindi anche in tutti i crostacei edibili. Si tratta di una proteina muscolare principalmente presente nella coda e nelle chele, caratterizzata da una struttura composta da omodimeri avvolti ad α -elica.

Grazie a questa conformazione la tropomiosina è fortemente termostabile, inoltre il calore sprigionato durante la cottura dell'alimento, determina un incremento di legame con gli anticorpi⁵.

Tra le altre proteine termostabili presenti nei crostacei ritroviamo: le catene leggere della miosina (19-55%), la proteina sarcoplasmatica legante il calcio (29-50%), la troponina (nel 12-29% dei casi) e l'argini-

na chinasi, proteina fondamentale per la regolazione dei livelli di ATP nella cellula e per il suo metabolismo energetico⁶.

CONCLUSIONI E ASPETTATIVE FUTURE

Per concludere, la paziente ha sviluppato un evento avverso per esposizione a allergeni cross-reattivi tra le principali specie di invertebrati identificate in letteratura.

Lo sviluppo di una reazione anafilattica così impegnativa per semplice inalazione dei vapori di cottura dei gamberi, potrebbe renderla una futura candidata ideale a una eventuale immunoterapia, direzione verso cui sono indirizzate le nuove terapie⁶.

Purtroppo esiste una forte diversità tra le specie e le conoscenze attuali risultano ancora limitate riguardo allergeni e cross-reazioni. Questo limita la possibilità di traslare nella pratica clinica queste aspettative, sia per quanto riguarda gli aspetti terapeutici che l'acquisizione di nuove e più complete tecniche diagnostiche.

Bibliografia

- 1 Leonardi S, Pecoraro R, Filippelli M, et al. Allergic reactions to foods by inhalation in children. *Allergy Asthma Proc* 2014;35:288-94.
- 2 La Grutta S, Calvani M, Bergamini M, et al. Allergia alla tropomiosina: dalla diagnosi molecolare alla pratica clinica. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2011;25(02):20-38.
- 3 Ramirez DA Jr, Bahna SL. Food hypersensitivity by inhalation. *Clin Mol Allergy* 2009;7:4.
- 4 Kamath SD, Johnston EB, Iyer S, et al. IgE reactivity to shrimp allergens in infants and their cross-reactivity to house dust mite. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:703-7.
- 5 Kamath SD, Rahman AM, Voskamp A, et al. Effect of heat processing on antibody reactivity to allergen variants and fragments of black tiger prawn: a comprehensive allergenomic approach. *Mol Nutr Food Res* 2014;58:1144-55.
- 6 Ruethers T, Taki AC, Johnston EB, et al. Seafood allergy: a comprehensive review of fish and shellfish allergens. *Mol Immunol* 2018;100:28-57.

Letteratura in pillole

A cura della Commissione Diagnostica Allergologica della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP): Simona Barni, Stefania Arasi, Davide Caimmi, Fernanda Chiera, Pasquale Comberiati, Carla Mastroianni, Umberto Pelosi, Francesco Paravati (*coordinatore*)

EoE DISEASE MONITORING: WHERE WE ARE AND WHERE WE ARE GOING

B. Godwin, B. Wilkins, A.B. Muir

Ann Allergy Asthma Immunol 2020;124:240-7. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2019.12.004>

Questo lavoro è una revisione della letteratura sugli strumenti a nostra disposizione per diagnosticare l'esofagite eosinofila (EoE) e sulle future innovazioni che permetterebbero di definire meglio la patologia attraverso una medicina personalizzata.

Lo stato dell'arte: dove siamo (Fig. 1)

L'esofagite eosinofila è una patologia allergica dell'esofago che colpisce adulti e bambini ed è definita dalla presenza di un infiltrato eosinofilo nella mucosa esofagea di più di 15 eosinofili per campo ad alto ingrandimento.

La diagnosi e il monitoraggio dell'attività della EoE si basano sulla biopsia esofagea attraverso l'esofago-gastro-duodeno-scopia (EGDS), un'indagine invasiva che richiede anche una procedura di sedazione con i rischi ad esse correlate.

Nel corso degli anni sono stati stilati diversi questionari per dare un punteggio ai sintomi presentati dai pazienti che potessero correlare con l'attività della malattia. Purtroppo nessuno score ha mostrato finora una sensibilità buona per monitorare l'eosinofilia esofagea.

Quindi, ad oggi, il gold standard per la diagnosi della EoE è l'EGDS con biopsia. La biopsia è fondamentale anche per il monitoraggio della risposta terapeutica. Essendo una malattia "patchy", è necessario effettuare più di una biopsia durante la stessa EGDS. Il prelievo di 3

Dove siamo



Dove stiamo andando



© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



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>

FIGURA 1. Monitorare l'attività di malattia della EoE: il presente e le future prospettive.

campioni istologici raggiunge una sensibilità del 97%, sensibilità che aumenta se la biopsia è eseguita in diversi sedi esofagee (porzione prossimale e distale dell'esofago). I trials clinici esistenti in letteratura non utilizzano gli stessi criteri endoscopici-istologici per definire in remissione la malattia, quindi, risulta difficile paragonare l'efficacia dei diversi trattamenti.

Un recente passo in avanti dal punto di vista del monitoraggio endoscopico è rappresentato dall'endoscopia trans-nasale che viene eseguita a paziente sveglio, in regime ambulatoriale, riducendo i costi e gli sprechi di tempo sia per il paziente che per il personale sanitario. Le biopsie campionate attraverso l'endoscopia trans-nasale si sono dimostrate non statisticamente differenti rispetto a quelle ottenute attraverso una endoscopia standard.

L'esofago-gramma non può essere utilizzato per quantificare il numero di eosinofili mucosali ma serve per monitorare l'attività di malattia attraverso la valutazione di eventuali anelli o restringimenti di calibro esofagei e può essere, quindi, utilizzato come guida per effettuare una EGDS con dilatazione.

Prospettive future: dove stiamo andando (Fig. 1)

La diagnosi di EoE e i cambiamenti terapeutici a cui sono sottoposti i pazienti si basano sul risultato istologico ottenuto tramite endoscopia, una procedura invasiva. Se riuscissimo ad ottenere i campioni di mucosa esofagea attraverso indagini meno invasive o altro materiale biologico (ad esempio urina, sangue, saliva) che correli con l'attività di malattia sarebbe più facile e meno invasivo monitorare la risposta del paziente al trattamento terapeutico. Un esame strumentale, attualmente in corso di validazione, è lo string-test esofageo (EST) che consiste in un filo di nylon alla cui estremità distale è attaccata una capsula di gelatina. Il paziente deglutisce la capsula mentre la parte prossimale del filo viene fissata sulla guancia del paziente. Quando il filo è rimosso, dopo un'ora, il campione viene analizzato andando a ricercare proteine di origine eosinofila. Lo *string-test* si è dimostrato sensibile nel monitorare l'eosinofilia esofagea ma ulteriori studi sono necessari per confermare questi risultati.

Il *cytosponge* è un altro strumento minimamente invasivo che ha mostrato risultati promettenti nel monitorare l'attività di malattia. Consiste in una spugna racchiusa in una capsula che si dissolve entro 5 minuti dal suo ingresso nello stomaco. Una volta che la capsula è disciolta, la spugna viene ritirata all'esterno attraverso un filo a cui è attaccata. I campioni che sono prelevati dalla spugna vengono colorati con ematosilina ed eosina e, quindi, analizzati.

Per quanto riguarda l'utilizzo di altri campioni biologici (sangue, saliva, urine), purtroppo, ad oggi non è stato trovato nessun marcatore in grado di monitorare l'attività di malattia.

Medicina personalizzata e caratterizzazione fenotipica della EoE

Un limite della biopsia attraverso EGDS è quello di non riuscire ad ottenere gli strati più profondi della mucosa esofagea, cioè la sottomucosa

(lamina propria e muscolaris mucosae) dove avvengono i processi di rimodellamento e, quindi, importanti per definire la malattia "attiva".

Il FLIP (*endoluminal functional imaging system*) è una nuova tecnologia che ha lo scopo di misurare la pressione-geometria di un organo cavo utilizzato per valutare il diametro esofageo e la sua pressione in corso di attività di EoE. I primi studi eseguiti su una popolazione adulta hanno dimostrato che in corso di EoE si riduce la distensibilità esofagea e che questa riduzione predice i sintomi di disfagia e impatto esofageo e quindi la necessità di una dilatazione esofagea.

In studi effettuati sulla popolazione pediatrica si sono ottenuti gli stessi risultati in più, al contrario di quello che è stato visto negli adulti, la distensibilità esofagea varia a seconda dei pazienti con EoE attiva o inattiva. L'impedenza mucosale (MI) è un catetere che passando attraverso l'endoscopio misura la conduttività dell'epitelio esofageo. La misura dell'impedenza mucosale si è dimostrata essere inversamente correlata alla conta degli eosinofili esofagei e alla dilatazione degli spazi intercellulari così da differenziare l'EoE dalla malattia da reflusso gastro-esofageo. Questa nuova tecnica è stata validata in pazienti pediatrici nei quali ha mostrato una minore resistenza nei pazienti con malattia attiva verso pazienti con malattia in remissione. Attualmente questa procedura è utilizzata solo a scopo di ricerca, ma capire la variazione dell'integrità mucosale dell'esofago fornirebbe nuove informazioni sulla patofisiologia della EoE e potrebbe caratterizzare meglio il fenotipo di EoE del singolo paziente.

L'analisi trascrittomiche ha trovato diversità nella popolazione di pazienti affetti da EoE.

L'analisi si basa sullo studio quantitativo della PCR dei 95 geni maggiormente disregolati nella EoE chiamato pannello diagnostico (EDP). Questo pannello diagnostico è utilizzato per correlare le caratteristiche cliniche, endoscopiche e istologiche con i risultati trascrittomici rilevando 3 diversi endotipi di EoE: l'endotipo 1 o lieve, endotipo 2 che caratterizza i pazienti che sono refrattari al trattamento con steroidi topici e l'endotipo 3 in cui i pazienti hanno avuto un esordio di malattia in età adulta e mostrano un calibro esofageo ridotto. Un limite dell'analisi trascrittomiche è che questa può variare nello stesso paziente a seconda della fase di malattia in cui esso si trova. Con queste informazioni c'è la possibilità di prevedere la prognosi del singolo paziente (ad esempio possibile necessità di endoscopia dilatativa) e di predire anche la risposta alla terapia.

Infine, esiste l'analisi di polimorfismi di singoli nucleotidi (SNP) che sono associati alla EoE come ad esempio la linfopoietina timica stromale (TSLP) che è stato il primo gene ad essere individuato che rappresenta il trigger della cascata infiammatoria inducendo una infiammazione di tipo Th2.

Esistono altri SNP che sono sotto indagine e che mettono in correlazione il genotipo con il fenotipo offrendo, quindi, un possibile sviluppo di una terapia personalizzata.

In conclusione, avere la possibilità di comprendere le basi molecolari della malattia della EoE ci permetterebbe di caratterizzare meglio la patologia e, quindi, attuare una terapia personalizzata, cucita *ad hoc* su ogni singolo paziente.

Questionario ECM FAD
 disponibile su: www.siaip.it

Anafilassi da esercizio cibo-dipendente o meglio da sommazione

A cura della Commissione Allergie Alimentari della SIAIP

Giovanni Cosimo Indirli¹, Caterina Anania², Barbara Cuomo³, Enza D'Auria⁴, Fabio Decimo⁵, Violetta Mastrorilli⁶, Angelica Santoro⁷, Marco U.A. Sartorio⁴, Elisabetta Veronelli⁸, Mauro Calvani⁹ (coordinatore)

¹ Pediatra e Allergoimmunologo-Coordiatore Regionale della SIAIP per le Regioni Puglia e Basilicata; ² Dipartimento Materno Infantile e Scienze Urologiche, Policlinico Umberto I, "La Sapienza" Università di Roma; ³ UOC di Pediatria, Ospedale Belcolle, Viterbo; ⁴ Clinica Pediatrica, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi-Università degli Studi di Milano; ⁵ UOC di Pediatria Generale e Specialistica, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli; ⁶ UOC Pediatria e Pronto Soccorso, Ospedale Giovanni XXIII, Bari; ⁷ Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Università di Parma; ⁸ UO Pediatria, Ospedale di Garbagnate-ASST Rhodense; ⁹ UOC di Pediatria, Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, Roma

ABSTRACT

L'anafilassi da esercizio cibo dipendente (FDEIA) può essere inquadrata nella più ampia categoria della anafilassi da sommazione e ne costituisce l'evenienza più comune. I fattori che si sommano sono l'ingestione di un alimento e l'esercizio fisico ma, in alcuni casi, è necessario l'intervento di altri cofattori (FANS, alcol, infezioni, o particolari condizioni ambientali). Ne esistono 2 tipi: quella alimento specifica (sFDEIA), la più frequente, in cui l'anafilassi si verifica solo se in concomitanza con l'esercizio si assume un dato alimento cui si è sensibilizzati, e quella non alimento specifica (nsFDEIA), molto più rara, nella quale l'assunzione di qualunque alimento, verso cui non risulta alcuna sensibilizzazione, è in grado di indurre l'anafilassi. Diversi gli alimenti chiamati in causa: il grano, in particolare l'allergene gliadina omega-5 (Tri a19), è il principale alimento implicato in Giappone e nei Paesi Europei. Oltre al grano, gli alimenti più comunemente implicati sono i frutti di mare, i semi, i cereali, la frutta secca (noci, pistacchi), la verdura (sedano, cavolo, pomodoro, cipolla, funghi), il latte e i derivati, le uova e la carne. I meccanismi patogenetici della FDEIA non sono ancora completamente noti. Nel lavoro, approfondiamo i diversi aspetti della patologia, affrontando anche i temi più controversi, riguardanti i criteri diagnostici e in particolare la modalità di esecuzione del Test di Provocazione e gli aspetti di comportamento pratico.

PAROLE CHIAVE: anafilassi, cibo, esercizio fisico, cofattori, sommazione

Introduzione

L'anafilassi è una evenienza temibile, la manifestazione più grave con cui può manifestarsi una reazione allergica. In un noto studio di popolazione eseguito negli USA risultava essere causa di oltre 30000 accessi al Pronto Soccorso e di 150-200 decessi l'anno¹.

Le definizioni più frequentemente usate per definirla sono "è una seria reazione di ipersensibilità sistemica, pericolosa per la vita" o anche "è una seria reazione allergica che è rapida nell'esordio e che può essere mortale"².

La causa più frequente di anafilassi nel bambino sono gli alimenti, cui seguono, in ordine diverso nei vari studi, principalmente i farmaci e le punture di insetti ma anche, più raramente, l'esercizio, il latex, l'immunoterapia specifica, i vaccini, ecc. Nella gran parte dei casi quindi è legata ad un singolo fattore eziologico, ad un sin-

CORRISPONDENZA

Giovanni Cosimo Indirli
gindirli@libero.it

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

Come citare questo articolo: Indirli GC, Anania C, Cuomo B, et al. Anafilassi da esercizio cibo-dipendente o meglio da sommazione. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2020;34(02):I-XVI.

© 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>

golo *trigger*. Esistono però altri quadri clinici nei quali la reazione anafilattica si verifica solo se concomitano due, o, talora, più fattori eziologici e pertanto è stato suggerito di denominare queste condizioni anafilassi da sommazione.

Anafilassi da sommazione

L'anafilassi da esercizio fisico cibo-dipendente (FDEIA = *Food-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis*) può essere inquadrata nella più ampia categoria della anafilassi da sommazione e ne costituisce l'evenienza più comune. I fattori che si sommano sono l'ingestione di un alimento e l'esercizio fisico. In altri casi l'anafilassi si verifica solo se si sommano più di due cofattori: oltre all'alimento e all'esercizio è necessaria l'assunzione di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) o di alcol, o che concomiti il ciclo mestruale. Ancora più raramente l'anafilassi può insorgere se si assume l'alimento insieme all'alcol o ai fans, ecc. senza l'intervento dell'esercizio (Fig. 1).

Definizione

L'anafilassi da esercizio fisico cibo-dipendente (FDEIA) secondo un'altra classificazione, può essere considerata una variante dell'anafilassi indotta dall'esercizio (EIA: *exercise induced anaphylaxis*).

Esistono 2 tipi di FDEIA: quella alimento specifica (sFDEIA), la più frequente, in cui l'anafilassi si verifica solo se in concomitanza con l'esercizio si assume un dato alimento cui si è sensibilizzati, e quella non alimento specifica (nsFDEIA), molto più rara, nella quale l'assunzione di qualunque alimento, verso cui non risulta alcuna sensibilizzazione, è in grado di indurre l'anafilassi (Fig. 2). Il meccanismo patogenetico di quest'ultima forma è, al momento sconosciuto ed è probabilmente diverso da quello della precedente, anche perché generalmente si manifesta in soggetti non atopici e, come sopra detto, non sensibilizzati ad alimenti. Nelle due forme di FDEIA gli alimenti e l'esercizio evocano la reazione solo se associati: se l'ingestione dell'alimento e l'esercizio avvengono indipendentemente l'uno dall'altro, i sintomi non si manifestano^{3,4}.

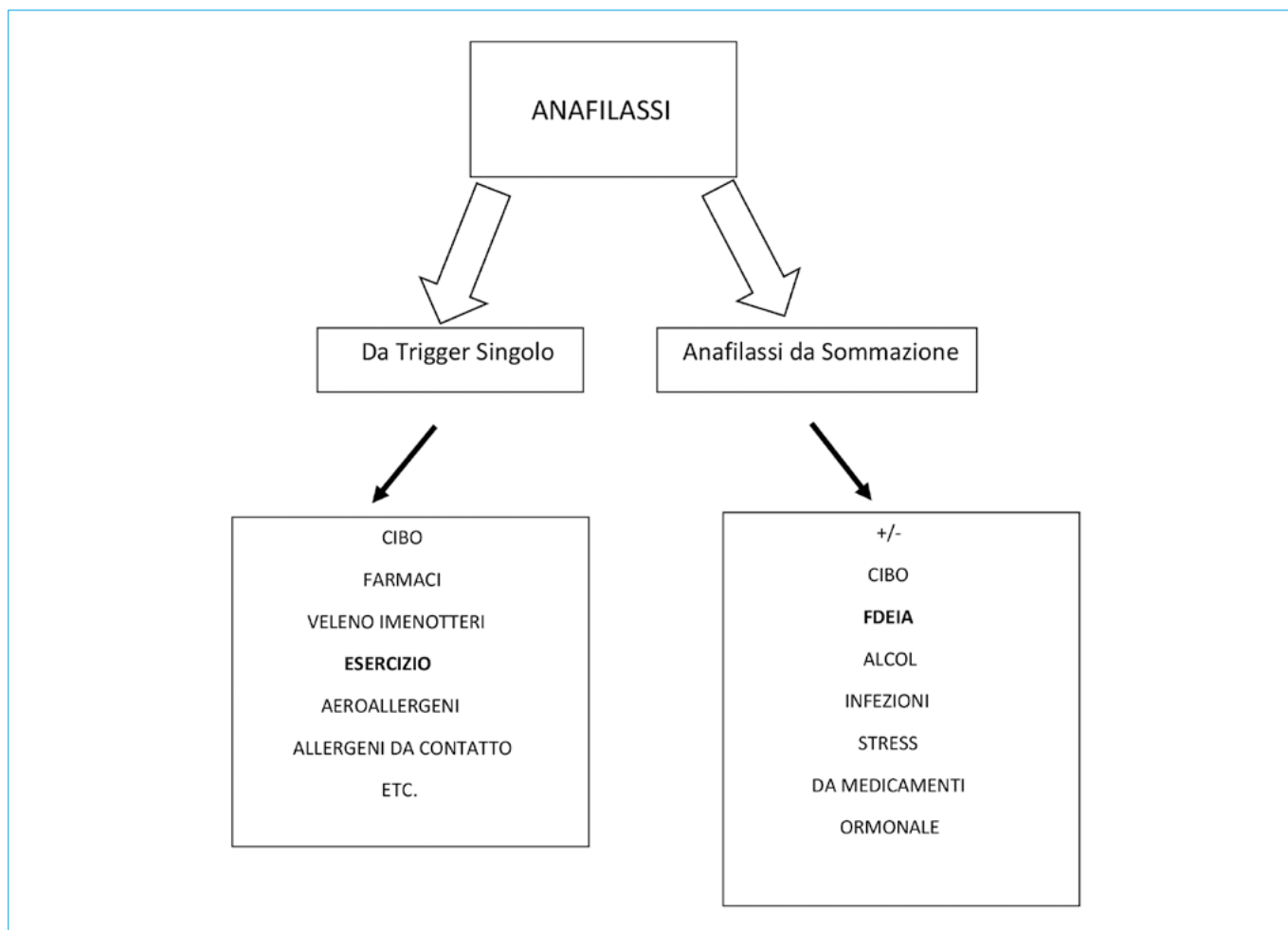


FIGURA 1. Anafilassi da trigger singolo e anafilassi da sommazione (da Robson-Ansley et al., 2010²⁹, mod.).

ANAFILASSI INDOTTA DA ESERCIZIO FISICO

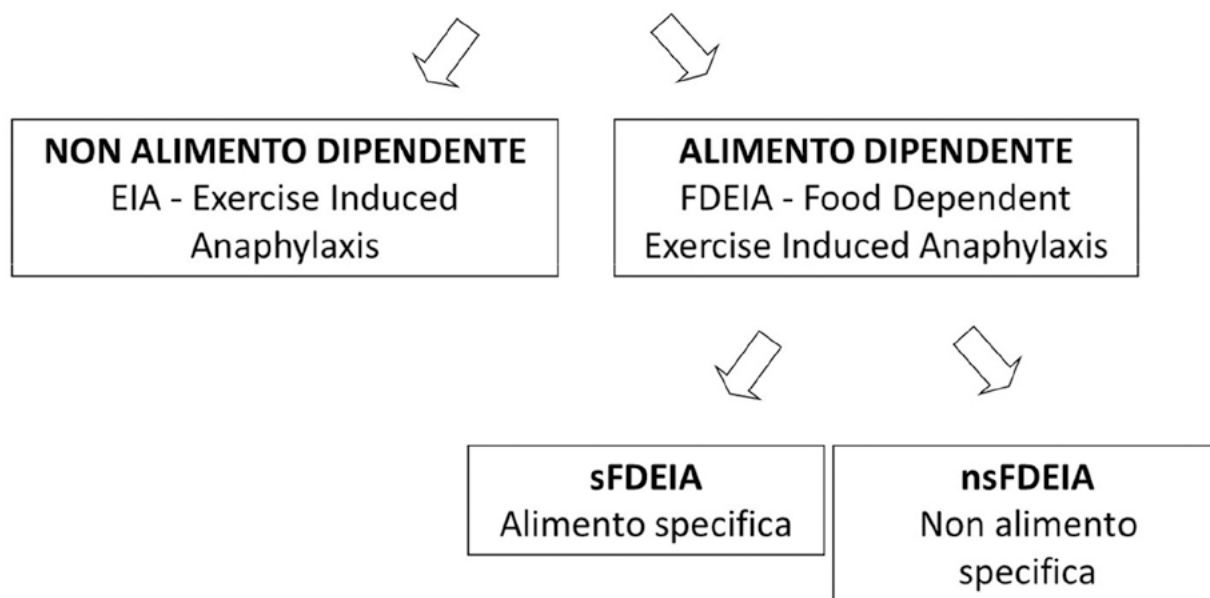


FIGURA 2. Classificazione dell'anafilassi da esercizio fisico (da Wölbinger et al. 2013³⁵, mod.).

Cenni di epidemiologia

L'incidenza della anafilassi varia nei diversi studi della letteratura sulla base della popolazione arruolata, del setting (ad es. popolazione generale, di pronto soccorso, ecc.) e dell'età, manifestandosi nell'età pediatrica in Italia in circa 3,7-4,4 casi su 100-000 abitanti/anno. L'EIA rappresenta il 5-15% di tutti i casi di anafilassi, mentre per la FDEIA la prevalenza non è stata ancora ben definita. Si calcola comunque, che i casi di FDEIA rendano ragione di circa un terzo - metà dei casi di EIA. Uno dei pochi tentativi di stabilire la reale prevalenza di FDEIA è stato fatto in uno studio condotto nel 2012 in una scuola secondaria in Giappone: dopo aver valutato 76.534 studenti, gli autori hanno riscontrato una prevalenza dello 0,018%, senza differenze significative tra maschi e femmine⁵. EIA e FDEIA sono state segnalate in tutto il mondo e in pazienti di tutte le età, sebbene sia più frequente negli adolescenti e nei giovani adulti^{6,7}. La maggior parte dei casi di EIA e FDEIA è sporadica, tuttavia, vi sono rare segnalazioni di casi familiari che sembrano legati all'allele HLA A3-B8-DR3^{8,9}.

Eziologia

Come detto, i fattori eziologici necessari allo sviluppo di una FDEIA sono gli alimenti e l'esercizio.

a) Gli alimenti: La sFDEIA fu descritta per la prima volta nel

1979 come una reazione allergica ritardata all'ingestione di molluschi dopo un intenso esercizio fisico¹⁰. Da allora, molti studi hanno identificato una vasta gamma di alimenti coinvolti nell'eziologia della FDEIA. Il grano, in particolare l'allergene gliadina omega-5 (Tri a19), è il principale alimento chiamato in causa in Giappone e nei paesi europei¹¹⁻¹³. Oltre al grano, gli alimenti più comunemente implicati sono i frutti di mare, i semi, i cereali, la frutta secca (noci, pistacchio), la verdura (sedano, cavolo, pomodoro, cipolla, funghi), il latte e i derivati, le uova e la carne. Nelle aree mediterranee dove la sensibilizzazione ai panallergeni, come le *Lipid Transfer Protein* (LTP), è una causa comune di allergia alimentare, diversi alimenti di origine vegetale (legumi, noci, frutta e verdura) sono associati alla sFDEIA, così come la sensibilizzazione alla componente Tri a 14 del grano¹⁴. In Italia, in particolare, i pomodori sono stati riportati come alimento in grado di scatenare la sFDEIA¹⁵. Non è noto se la dose di allergene in grado di scatenare i sintomi possa variare in momenti diversi per lo stesso individuo o se anche la dose cumulativa sia un fattore importante¹⁶. In alcuni soggetti, la sFDEIA si verifica in seguito all'ingestione di una combinazione di più alimenti¹⁷. Inoltre, anche alcuni aeroallergeni sono stati descritti in grado di provocare una sFDEIA¹⁸. In uno studio, per esempio, l'acaro della polvere contaminante la farina, è stato descritto come agente scatenante la reazione in pazienti allergici agli acari¹⁹.

b) L'esercizio: La sFDEIA di solito si verifica in seguito a esercizio fisico di intensità submassimale e di durata relativamente breve (da pochi minuti a 1-3 ore), come ad esempio la corsa, il gioco del calcio o la danza, ma una grande varietà di attività fisiche, anche di minore intensità, si sono dimostrate in grado di scatenarla, da una camminata veloce ai lavori di giardinaggio²⁰. Di recente, un'analisi dei dati del Registro Europeo dell'anafilassi ha mostrato che l'intensità dell'esercizio fisico sembra essere correlata ad un rischio di reazioni più gravi, indipendentemente dall'alimento implicato²¹. Nella maggior parte dei casi, i sintomi si manifestano quando il cibo viene ingerito da pochi minuti a 2 ore prima dell'esercizio, ma sono stati riportati anche casi di reazione all'alimento ingerito fino a 6 ore prima dell'esercizio²⁰. Generalmente, le manifestazioni si verificano nelle fasi iniziali dell'esercizio, ma possono anche verificarsi in qualsiasi momento dello sforzo²². In uno studio italiano è stato dimostrato che il tempo trascorso tra pasto ed esercizio varia, in media, da 30 a 120 minuti e la durata dell'esercizio prima dell'insorgenza dei sintomi varia da 10 a 50 minuti⁶. In qualche caso, inoltre, l'esposizione all'alimento può avvenire nei minuti successivi all'esercizio fisico^{20,22,23}. Di qui la necessità di estendere le raccomandazioni ad evitare l'alimento *trigger* anche dopo l'esercizio. Nella sFDEIA l'associazione cibo-esercizio (prima o dopo) deve essere sempre presente. I pazienti possono invece, mangiare il cibo in questione senza presentare sintomi se non vi è alcun esercizio associato o effettuare uno sforzo fisico senza che si manifestino sintomi se non hanno assunto l'alimento in causa. Recentemente è stato proposto che pazienti sensibilizzati ad un determinato alimento che presentano sintomi lievi in seguito all'ingestione di esso in assenza di esercizio e che sviluppano anafilassi quando si sottopongono ad attività fisica, possano essere comunque classificati come sFDEIA. In questo senso, dunque, è possibile identificare due fenotipi di sFDEIA: un fenotipo on/off in cui l'esercizio agisce da cofattore scatenante e un altro fenotipo in cui l'esercizio peggiora sintomi preesistenti²⁴.

Ipotesi patogenetiche

I meccanismi patogenetici della FDEIA non sono ancora completamente noti, ma in ogni caso essa culmina con la degranolazione dei mastociti, il rilascio di mediatori come l'istamina, i metaboliti dell'acido arachidonico (prostaglandine, leucotrieni e fattore attivante delle piastrine) e le triptasi²⁵. L'allergenicità delle proteine alimentari (sia di tipo animale che vegetale), la loro relativa resistenza al calore, alla digestione e alla processazione, possono avere un ruolo importante nell'indurre la FDEIA.

Di seguito, le principali ipotesi patogenetiche: le prime 4, riferibili sia alla sFDEIA che alla nsFDEIA. L'ultima propria della WDEIA e cioè della forma conseguente all'assunzione di grano.

1) Aumentata permeabilità intestinale

Alcune evidenze mostrano che lo sforzo fisico può incrementare la permeabilità intestinale, permettendo a molecole di dimensioni più grandi di attraversare la mucosa intestinale attra-

verso le *tight junction* e avere un maggiore accesso al sistema immunitario associato all'intestino²⁶. Tuttavia tale condizione è stata descritta solo in alcuni studi e in condizioni di esercizio fisico prolungato o ad alta intensità come nello studio condotto da Pals et al. in cui un'aumentata permeabilità intestinale veniva riscontrata solo quando l'esercizio era condotto ad altissima intensità e protratto per 60 minuti²⁷. Sembra pertanto difficile che il solo esercizio fisico possa indurre un aumento di permeabilità significativo in condizioni normali; al contrario, la combinazione di sforzo ed assunzione di sostanze lesive per la mucosa gastrica come alcol e aspirina potrebbe incrementare il rischio di reazione nei pazienti con allergie alimentari³.

2) Ridistribuzione del flusso sanguigno durante l'attività fisica ed eterogeneità dei mastociti

I mastociti tendono a non circolare nel sangue ma a rimanere residenti nei vari distretti anatomici. Studi in modelli animali²⁸ hanno descritto due principali fenotipi di mastociti: uno proprio delle mucose e uno del tessuto connettivo che si distinguono per il quantitativo di istamina rilasciato e il metabolismo dell'acido arachidonico. Anche nell'uomo è stata dimostrata una eterogeneità nelle funzioni dei mastociti che si differenziano perché dotati di mediatori diversi e sensibilità differente agli agenti in grado di causarne l'attivazione. La ridistribuzione del flusso sanguigno che avviene durante lo sforzo fisico dagli organi viscerali verso i muscoli, il cuore e la pelle potrebbe favorire il contatto tra i mastociti residenti in questi tessuti extraintestinali, quindi fenotipicamente diversi²⁹, e gli allergeni alimentari, innescandone così l'attivazione e la comparsa della sintomatologia²⁵.

3) Acidosi indotta da esercizio fisico e degranolazione dei mastociti

È stato ipotizzato che una riduzione intracellulare del pH potrebbe provocare la degranolazione dei mastociti. Tale teoria patogenetica era stata in parte supportata da uno studio³⁰ in cui la somministrazione di bicarbonato per os prima di intensa attività fisica impediva lo sviluppo di anafilassi. Tuttavia, anche in questo caso le evidenze sono scarse e saranno necessari ulteriori studi a riguardo.

4) Sforzo fisico e alterazione dell'osmolarità

L'osmolarità del plasma potrebbe variare durante l'esercizio fisico prolungato e studi in vitro come quello di Barg et al. dimostrano che queste alterazioni plasmatiche potrebbero indurre l'attivazione dei basofili con conseguente rilascio di istamina^{31,32}. Tuttavia lo studio citato era condotto su un piccolo campione e presentava diversi limiti, pertanto la qualità dell'evidenza risulta alquanto scarsa.

5) Assunzione di grano e aumentata attività della transglutaminasi tissutale (tTG)

L'esercizio fisico aumenta il rilascio di interleuchina-6 (IL-6) che, a sua volta, in caso di assunzione di grano, può incrementare l'attività della tTG la quale, modificando specifici residui di glutamina dell'omega gliadina (componente del grano), determina la formazione di grandi aggregati di peptidi e facilita il *cross linking* delle IgE, la liberazione dei mediatori e innesco dell'anafilassi³³. Tuttavia sono necessari ulteriori studi per chiarire se la concentrazione di IL-6 raggiunta durante lo sforzo fisico sia sufficiente ad attivare la tTG.

Cofattori

La sFDEIA è scatenata da un determinato allergene ma l'intervento di altri fattori ne facilita la comparsa. Tutti questi, attraverso differenti meccanismi, determinano un aumento della biodisponibilità dell'allergene ed una diminuzione della soglia di attivazione dei basofili e delle mastcellule. In tal modo la reazione anafilattica si verifica anche dopo l'ingestione di piccola quantità di allergene ed è più grave³⁴. Tali fattori vengono indicati con differente terminologia: cofattori, facilitatori, fattori di rischio, fattori amplificanti ed intervengono nel 30% e nel 18% degli episodi di anafilassi rispettivamente dell'adulto³⁵ e del bambino³⁶.

Niggemann e Beyer hanno proposto una classificazione in 3 categorie:

- 1) fattori amplificanti che influenzano i meccanismi immunologici di tipo I (esercizio fisico, infezioni acute, FANS, alcol);
- 2) patologie concomitanti (asma, malattie cardiovascolari, mastocitosi);
- 3) cofattori che non intervengono con meccanismi immunologici (stress emotivi, ciclo mestruale, condizioni meteorologiche, quali ad es. il freddo) e che agirebbero attraverso meccanismi per la gran parte sconosciuti.

Esercizio fisico

È il cofattore maggiormente noto e riportato nella FDEIA. I meccanismi patogenetici (aumento permeabilità intestinale, alterazione del PH ematico, iperosmolarità transitoria, esaltata attività della transglutaminasi tissutale) proposti per spiegare il ruolo dell'esercizio fisico sono già stati trattati nel capitolo delle ipotesi patogenetiche e a questo si rimanda.

FANS

Sono, dopo l'esercizio fisico, i cofattori meglio documentati. L'assunzione di FANS è presente in più del 22% dei casi di sFDEIA³⁷ e nell'area del Mediterraneo in più del 58%³⁸. In particolare, l'assunzione di aspirina in concomitanza a quella del grano può determinare un'anafilassi nell'84% dei casi di anafilassi grano-dipendente indotta dall'esercizio fisico (WDEIA – *Wheat-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis*)³⁹ e ciò può avvenire anche con basse dosi di aspirina⁴⁰. Anche l'assunzione di aspirina in soggetti con una allergia alle LTP può facilitare la comparsa di anafilassi⁴¹. I meccanismi ipotizzati per spiegare il ruolo dei FANS nella sFDEIA sono due:

- 1) **l'aumento della permeabilità intestinale** dovuto all'erosione della mucosa gastrointestinale²⁶ e alla riduzione della prostaglandina sintetasi che, normalmente, ha un effetto protettivo sulla mucosa gastrointestinale^{42,43} nonché al danno mitocondriale che porta ad un cattivo funzionamento delle cellule epiteliali intestinali^{44,45};
- 2) **l'effetto amplificante la degranolazione dei basofili e delle mastcellule**^{46,47} Bartra e al. hanno ipotizzato anche un ruolo mediato dalla via della cicloossigenasi (COX)⁴⁸.

Altri farmaci

Gli inibitori della pompa protonica (PPI) agiscono come cofattori determinando la soppressione dell'acidità gastrica, quindi

una minore digestione degli allergeni che, intatti, possono raggiungere il tratto gastrointestinale e provocare la reazione anafilattica^{29,49,50}. È stato dimostrato che dopo un trattamento di 3 mesi con IPP, il 25% dei pazienti presentava un incremento dei valori delle IgE verso comuni costituenti della dieta in conseguenza della diminuita acidità gastrica determinata dall'assunzione degli IPP che permetteva un maggiore passaggio di antigeni⁵⁰. Gli antagonisti beta adrenergici, si comportano da cofattori provocando la destabilizzazione di basofili e delle mastcellule attraverso l'inibizione del segnale beta-adrenergico e la conseguente inibizione dell'AMP ciclico⁵¹. Gli inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE inibitori), avrebbero la funzione di cofattori solo dopo l'assunzione concomitante con gli antagonisti beta adrenergici⁵².

Alcol

È stato riportato che l'alcol interviene come cofattore in circa il 12% dei casi di sFDEIA³⁸. In uno studio recentissimo si è visto che l'assunzione combinata di alcol e glutine era in grado di scatenare l'anafilassi nell'11% dei casi e nel 37% dei casi l'alcol riduceva la soglia di provocazione dell'anafilassi dopo assunzione di glutine³⁹. L'alcol provocherebbe un aumento dell'assorbimento dell'allergene con due meccanismi:

- 1) **l'aumento della permeabilità intestinale** determinata dall'induzione della modificazione dell'espressione delle proteine zonulina-1 e claudina-1 associate alle *tight junction*⁵³;
- 2) **l'inibizione dell'uptake dell'adenosina** ed il conseguente aumento dell'attivazione dei basofili e delle mastcellule⁵⁴. Un meccanismo aggiuntivo potrebbe essere anche la capacità da parte dell'alcol di determinare un aumento della concentrazione delle IgE nel sangue⁵⁵.

Infezioni

Le infezioni intervengono come cofattori nell'1,3-11% e nel 2,5-3% delle reazioni anafilattiche rispettivamente dell'adulto e del bambino³⁵. In uno studio, 12 su 25 soggetti allergici ad alimenti svilupparono anafilassi da cofattori durante desensibilizzazione orale con latte vaccino e uovo e i più frequenti risultarono essere, in ordine di frequenza, l'esercizio e le infezioni⁵⁶. La febbre che accompagna gli stati infettivi, provoca un aumento del flusso sanguigno con conseguente incremento di molecole allergeniche circolanti. Nelle infezioni intestinali, inoltre, l'alterazione della barriera mucosale potrebbe facilitare il passaggio di proteine indigerite che così entrerebbero in contatto con il sistema linfoide. È stato ipotizzato che frammenti di patogeni possono comportarsi come allergeni provocando una sensibilizzazione con conseguente produzione di nuove IgE o possono cross-reagire con le IgE già esistenti³⁵. In presenza di un deficit della fagocitosi, inoltre, si può verificare l'attivazione del complemento da parte di immunocomplessi secondariamente alla formazione di anafilotossine C3a e C5a e di altri fattori proinfiammatori e chemiotattici⁵⁷. Si ritiene che frazioni batteriche virali o fungine conosciute come pathogen associated molecular patterns (PAMP) possano legarsi direttamente a recettori dei

patogeni (PRR) con attivazione del sistema immunitario senza il bisogno di precedente sensibilizzazione^{58,59}. I prodotti batterici o virali potrebbero inoltre agire come recettori per le mastcellule e per i basofili e scatenare o aumentare la loro degranolazione.

Altri cofattori sono: la temperatura elevata ed il freddo^{60,61}, lo stress psicologico e i cambiamenti ormonali che si verificano durante il ciclo mestruale.

Sebbene i meccanismi patogenetici siano ancora poco definiti, al momento la sFDEIA può essere ritenuta una allergia alimentare IgE mediata facilitata da un aumento della penetrazione del o degli allergene/i alimentari nel flusso sanguigno in seguito all'intervento di cofattori che accentuano la permeabilità intestinale²⁵.

In definitiva, la sFDEIA, così come altri tipi di anafilassi tipo quelli legati all'assunzione di FANS, alcol o di aumento della dose rientra nel capitolo dell'**anafilassi da sommazione** il cui meccanismo patogenetico potrebbe essere comune, portando in tutti i casi ad un aumentato contatto tra l'allergene e le mastcellule, con successiva degranolazione. Meno noti sono i meccanismi attraverso cui agirebbero altri cofattori descritti nell'anafilassi da sommazione, quali il ciclo mestruale, lo stress, le infezioni o nella anafilassi da sforzo cibo-dipendente non alimento specifica.

Il concetto di anafilassi da sommazione risulta rafforzato dalla necessità, in alcuni casi, dell'intervento di più cofattori (ad es. sforzo fisico e assunzione di FANS).

Da notare che alcuni Autori sono stati in grado di indurre l'anafilassi, sebbene in condizioni sperimentali, in assenza di esercizio fisico e tramite l'ingestione di alte dosi di glutine e la co-ingestione di alcol e/o acido acetilsalicilico, oltre che di solo glutine in quantità rilevante. In questo studio la reazione veniva indotta in 16 pazienti tramite somministrazione di prodotti a base di glutine e non

di grano: in 4 veniva innescata tramite l'utilizzo di dosi di glutine variabili da 10 a 80 gr (che sono contenute in notevoli quantità di farina di grano: 80 gr. corrispondono a circa 1 kg di pane) senza aggiunta di cofattori, ma in 10 era necessaria la presenza di essi (es fisico, ASA e alcol). Tre pazienti, che non avevano presentato reazioni con l'esercizio, le presentarono dopo aggiunta di ASA e alcol senza esercizio⁶². Tale esperienza è stata poi replicata¹⁶, per cui la sFDEIA potrebbe essere più appropriatamente denominata **Allergia alimentare indotta da cofattori**, concetto che mette in evidenza la non necessità dell'esercizio fisico per lo scatenamento della reazione, il fatto che non sempre la reazione sfocia in un'anafilassi e che avvicina la FDEIA all'allergia alimentare primitiva.

La sFDEIA, dunque, al momento, può essere considerata un'**allergia alimentare con alta soglia**. L'esercizio, così come l'aspirina e altri cofattori possono essere solo fattori di incremento, abbassando la soglia di una determinata allergia alimentare e aumentando la gravità della reazione. Da qui un'altra definizione proposta da Brockow et al. di "**allergia alimentare scatenata da fattori di incremento**" (Figg. 3, 4).

Più raramente lo sforzo, o altri cofattori, possono indurre la comparsa di reazioni allergiche di tipo non anafilattico, come ad es. l'orticaria angioedema. Di recente sono stati segnalati 2 bambini che manifestavano episodi ricorrenti di orticaria nel corso dello sforzo. Gli episodi si verificavano solo se lo sforzo seguiva la assunzione di frutti contenenti LTP (ciliegie e grano) e nel tempo in uno dei due, ripetendosi gli episodi, la sintomatologia è evoluta dalla semplice orticaria angioedema alla anafilassi⁶³.

Aspetti clinici

Ampia è la varietà di segni e sintomi con i quali può manifestarsi la FDEIA così come la frequenza con cui questi si mani-

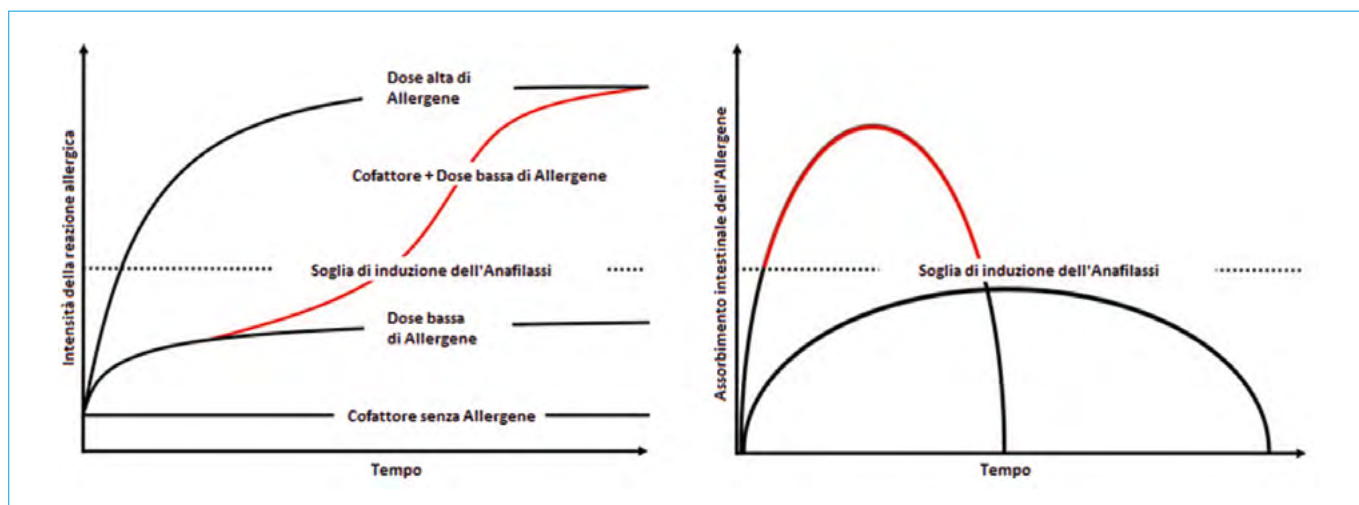


FIGURA 3. Modello di dose-soglia dell'anafilassi cofattore-dipendente. Alte dosi dell'Allergene inducono anafilassi, mentre basse dosi inducono una reazione allergica sub-clinica. In contrasto, dosi allergeniche sotto la soglia, in combinazione con cofattori, determinano anafilassi (da Wölbing et al. 2013³⁵, mod.).

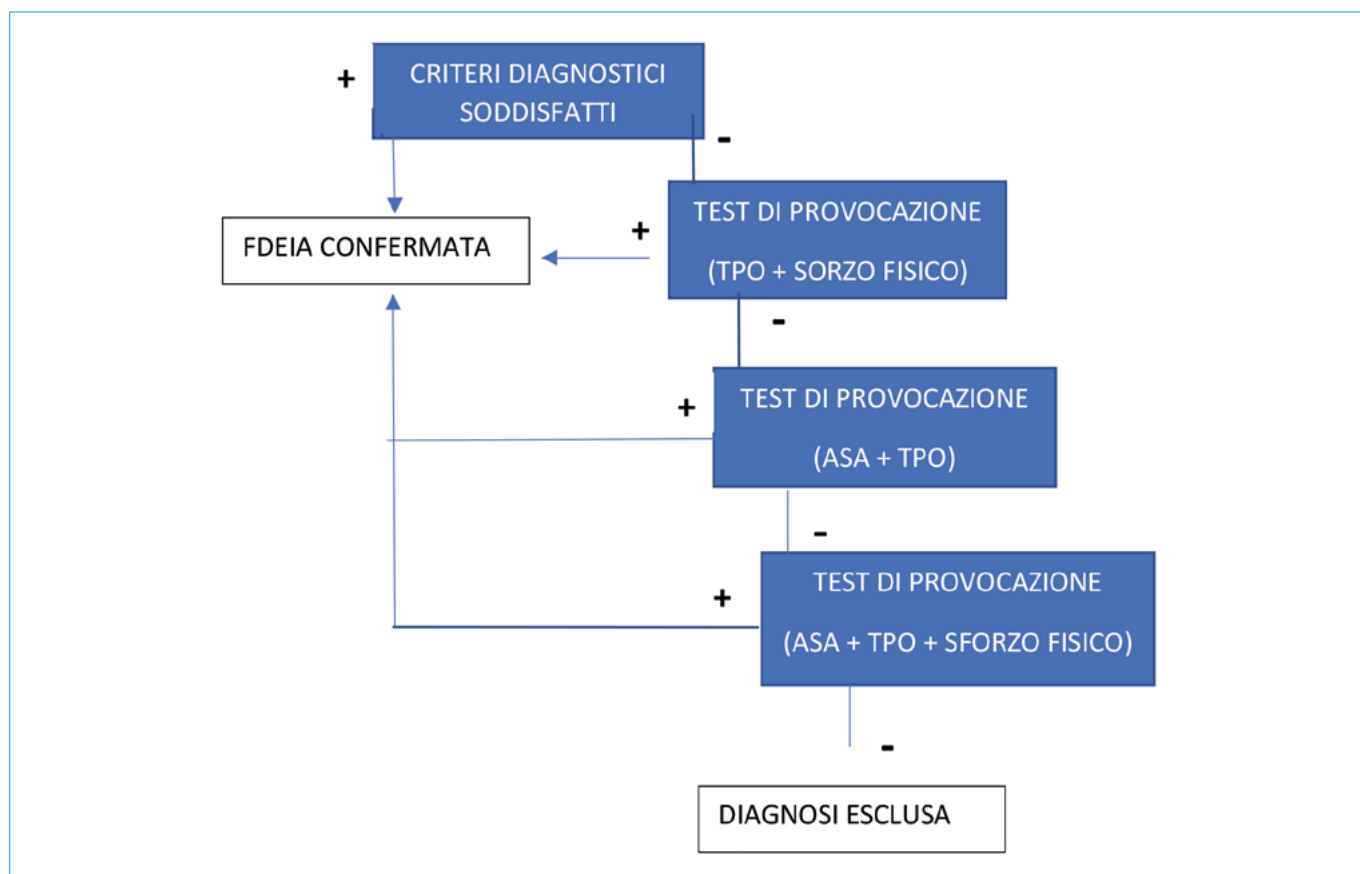


FIGURA 4. Modulazione dell'assorbimento dell'allergene nell'intestino. In presenza di cofattori, l'assorbimento intestinale è aumentato. Il più rapido uptake dell'allergene si traduce in un picco di concentrazione più alto permettendo anche a basse dosi di allergene di toccare o eccedere la soglia di induzione dell'anafilassi (da Wölbing et al. 2013³⁵, mod.).

festano anche nello stesso paziente. Variabile è anche la relazione temporale con l'esercizio fisico; infatti la sintomatologia, che generalmente compare entro un'ora dall'inizio dell'esercizio, può presentarsi fino a 6 ore dopo^{64,65}.

I sintomi cutanei sono i più frequenti. I primi segni e sintomi comprendono in genere affaticamento improvviso, calore diffuso, prurito, arrossamento e/o orticaria. Se il paziente si ferma e riposa, di solito si risolvono, ma continuando lo sforzo, si possono osservare sintomi mucocutanei (angioedema, edema laringeo), gastrointestinali (nausea, vomito, dolore addominale, diarrea), respiratori (respiro sibilante, dispnea) e sintomi cardiovascolari (ipotensione, collasso, sincope, perdita di coscienza)⁶⁶. Come nell'anafilassi da esercizio fisico si identificano sostanzialmente le stesse quattro fasi successive: prodromica, precoce, instaurata, e tardiva descritte da Perkins e Keith⁶⁶:

- una fase prodromica: astenia, prurito, vampate di calore, eritema generalizzato, cefalea;
- una fase precoce: orticaria spesso con lesioni di grandi dimensioni (10-15 mm), angioedema che può interessare il viso, i palmi delle mani e le piante dei piedi;

- una fase conclamata: con coinvolgimento delle vie aeree superiori e inferiori (tosse, stridore laringeo, broncospasmo, oppressione toracica), del tratto gastrointestinale (nausea, dolori crampiformi, vomito, diarrea), dell'apparato cardiocircolatorio (ipotensione, collasso, shock);

- una fase tardiva: con stato di prostrazione, affaticamento. Dopo un episodio di anafilassi da esercizio fisico cibo-dipendente, si possono osservare astenia e cefalea persistenti per 72 ore e, in un caso, è stata descritta citolisi epatica⁶⁷.

La mortalità per anafilassi da sforzo è sconosciuta, probabilmente anche per la rarità di studi epidemiologici a riguardo. Sono descritti comunque alcuni decessi per FDEIA. L'unico decesso riportato nello studio epidemiologico di Yocum sull'anafilassi era proprio dovuto ad una anafilassi da sforzo e, di recente, alcuni autori giapponesi ne hanno descritto un altro verificatosi dopo l'ingestione di un alimento a base di grano saraceno seguito dallo sforzo (nuoto)²⁹.

Un recentissimo studio retrospettivo irlandese condotto tra il 2001 e il 2016 ha raccolto circa 57 casi di pz con diagnosi di FDEIA. La maggior parte di essi (69%) ha riportato sintomi sistemici, men-

tre il restante 31% aveva sintomi cutanei limitati, non classificati come anafilassi. L'esercizio scatenante è stato identificato come lieve nel 33% dei casi e medio/intenso nel 60%²⁹.

In generale i sintomi della FDEIA si manifestano con la stessa frequenza con la quale sono coinvolti i vari organi e sistemi in corso di anafilassi non indotta da esercizio fisico²²:

- cute: 80-90% degli episodi;
- tratto respiratorio fino al 70%;
- tratto gastro-intestinale fino al 45%;
- sistema cardio-vascolare fino al 45%;
- SNC fino al 15%.

Diagnosi

a) Anamnesi, test *in vivo* e test *in vitro*

La diagnosi di FDEIA non è sempre facile e un corretto iter diagnostico è necessario per evitare in questi soggetti inutili restrizioni dietetiche e limitazioni dell'attività fisica⁶⁸.

Come primo step è necessario innanzitutto raccogliere un'accurata anamnesi che ci potrà indicare verso quale o quali alimenti dobbiamo indirizzare la nostra indagine diagnostica in primis attraverso l'esecuzione di test *in vivo* e *in vitro*, nonché l'eventuale presenza di cofattori che andranno tenuti presenti anche nel successivo iter diagnostico (eventuale esecuzione del challenge con cofattori presenti in anamnesi).

La diagnosi di sFDEIA è principalmente basata sulla raccolta attenta e minuziosa dei dati anamnestici (Tab. I) e sul riscontro della presenza di IgE specifiche per l'alimento responsabile²⁵.

Quando la storia clinica non è chiara e gli elementi raccolti non sono sufficienti ad esprimere un giudizio diagnostico, occorre sottoporre il paziente al test di provocazione. La diagnosi di sFDEIA può basarsi sulla sola storia clinica e sull'esecuzione delle prove allergiche quando sono soddisfatti tutti i seguenti criteri⁶⁹:

1. La reazione avversa è caratterizzata da segni e sintomi di anafilassi e si è presentata dopo l'assunzione di un alimento responsabile e durante o al termine di uno sforzo fisico.
2. Le IgE specifiche per l'alimento responsabile risultano positive.
3. La reazione allergica non si manifesta con la sola assunzione dell'alimento responsabile né con il solo esercizio fisico, è invece scatenata dall'associazione delle due condizioni. Anche la presenza di altri cofattori come l'assunzione di aspirina e/o di alcool può causare la reazione.
4. Non sussiste nessun'altra diagnosi che possa in alternativa spiegare la reazione allergica.

La ricerca di una sensibilizzazione allergica è necessaria per porre diagnosi di sFDEIA. Generalmente viene dapprima utilizzato lo skin prick test (SPT) con estratti commerciali e in aggiunta, per una migliore accuratezza diagnostica, anche lo SPT con alimento fresco (*prick by prick*)¹⁷ e il dosaggio delle IgE specifiche. Può essere utile, almeno in casi particolari, il ricorso alla diagnostica allergologica molecolare (CRD, *Component Resolved Diagnosis*). Con tale metodica, infatti, è stato possibile identificare come maggiore allergene nei soggetti con sintomi correlati all'ingestione di grano, uno degli alimenti più comuni nel bambino e maggiormente responsabile di FDEIA, una specifica componente molecolare del grano,

TABELLA I. Informazioni da ricercare nell'anamnesi.

Dati anamnestici utili	
Reazione	Descrizione dei segni e sintomi Entità della sintomatologia Modalità di risoluzione (spontanea o con farmaci) Tipo di farmaci se utilizzati
Tempo	Tempo trascorso tra il pasto e l'esercizio Tempo trascorso tra l'inizio dell'esercizio e la comparsa della reazione Tempo di durata della reazione Temperatura atmosferica, stagione dell'anno
Esercizio fisico	Tipo di attività fisica Entità dello sforzo Durata dell'esercizio
Cibo	Tipo di alimenti ingeriti Quantità assunta per ogni cibo
Cofattori	Assunzione di farmaci quando e quali Assunzione di alcol Presenza di segni di malattia o infezione recenti Ciclo mestruale Pollini Cambiamenti di temperatura atmosferica

l'omega 5 gliadina (Tri a 19), con una sensibilità fino all'80% e una specificità diagnostica superiore al 95%⁷⁰.

Inoltre, sempre con l'utilizzo della diagnostica molecolare, è stato visto che nell'area mediterranea e in Italia in particolare, il 78% dei pazienti con FDEIA possiede alti livelli di IgEs vs una componente molecolare della pesca (Pru p 3), panallergene appartenente alla famiglia delle LTP ampiamente diffuso e possibile responsabile di cross-reattività tra pollini e alimenti, in particolare frutta e vegetali. La presenza di IgE verso Pru P 3, pertanto può essere utile nel diagnosticare la presenza di FDEIA indotta da LTP, tra le quali quella del grano (Tri a 14), risulta essere quella più frequentemente implicata¹⁵. Infine, in soggetti allergici al pelo di gatto può essere presente FDEIA dopo ingestione di carne di maiale (cat-pork syndrome) o di manzo per la presenza di cross reattività tra le albumine sieriche del gatto (FEL d 2) e quelle suine (nSUS s Pig) e bovine (BOS d 6)⁷¹.

b) Test di Provocazione: quando e come

Il Test di Provocazione è il test diagnostico di riferimento in tutti i casi dubbi, quando i criteri clinici elencati prima non sono soddisfatti e viene eseguito con l'alimento sospetto associato ad un cofattore scatenante, di solito rappresentato da uno sforzo fisico.

Il test viene normalmente eseguito somministrando l'alimento in un'unica dose con un Test di Provocazione Orale (TPO) in aperto⁷² ma, eccezionalmente, può essere ripetuto in doppio cieco (DBPCF)⁶⁸ quando la risposta è ambigua o inaspettata di fronte ad un elevato sospetto di FDEIA. Il Test di Provocazione in DBPCF è stato utilizzato per la prima volta dal gruppo di Fiocchi et al. che, riscontrando una negatività al test in un paziente, nonostante la sua storia chiara di anafilassi da sforzo incorsa in tre occasioni diverse, volle testare in doppio cieco la somministrazione di una muffa *P. lanoso-caeruleum* a cui il paziente era risultato fortemente sensibilizzato. Il test risultò positivo all'assunzione di 40 mg dell'allergene e gli autori conclusero che aveva avuto un'anafilassi da sforzo da cibo contaminato⁷³.

Il Test di Provocazione prevede l'esecuzione dell'esercizio fisico a distanza di 30-60 minuti dall'assunzione dell'ultima dose dell'alimento⁷⁴. Quando il bambino è abbastanza grande da poter eseguire la spirometria, la funzionalità respiratoria⁶⁸ viene misurata all'inizio e al termine dello sforzo fisico ad intervalli di tempo regolari fino a mezz'ora dopo⁷⁵. L'andamento dei parametri respiratori è utile a rilevare la comparsa della broncostruzione e a quantificarne la gravità.

Il Test di Provocazione si conclude con l'osservazione clinica del paziente per un tempo sufficientemente lungo in base ai dati raccolti dalla storia anamnestica e comunque per non meno di due ore.

L'esercizio fisico che comunemente viene proposto all'interno degli ambulatori è la corsa su treadmill o la pedalata su cicloergometro.

L'uso del treadmill ha una serie di vantaggi ed è preferibile. Può essere utilizzato a partire dai tre anni di età mentre l'esercizio su cicloergometro è indicato in bambini più grandi, ab-

bastanza alti da raggiungere senza difficoltà i pedali; la corsa su treadmill riesce ad aumentare rapidamente la ventilazione polmonare⁷⁵ mentre il cicloergometro può essere utilizzato in modo efficace solo a condizione che il bambino sia in grado di mantenere una pedalata costante man mano che il carico del lavoro aumenta. Inoltre lo sforzo su treadmill migliora la sensibilità del Test di Provocazione; uno studio condotto nel 2011 da Barg et al. ha evidenziato che in soggetti indagati per FDEIA, l'esercizio fisico su treadmill determina un maggior numero di Test di Provocazione positivi (69-78%) rispetto all'uso del cicloergometro (19-24%)⁷⁶.

La modalità della corsa, la sua intensità e durata, non sono ad oggi standardizzate per la diagnosi di FDEIA, pertanto molti autori modificano la procedura come meglio credono⁷⁷, cercando di riprodurre le stesse caratteristiche dello sforzo descritto nel racconto anamnestico. Alcuni hanno proposto l'esecuzione di una corsa sul modello del test ergometrico per la diagnosi delle patologie cardiovascolari⁷⁸, altri invece preferiscono la modalità indicata dal protocollo per la diagnosi di asma da sforzo⁶⁸.

Il protocollo previsto per le patologie cardiovascolari prevede una corsa su treadmill della durata di 6-12 minuti durante la quale lo sforzo fisico viene lentamente aumentato incrementando la velocità e l'inclinazione del tappeto ogni 3 minuti. Il protocollo per la diagnosi di asma prevede invece il rapido aumento della velocità del tappeto rotante e della sua inclinazione fino ad un massimo del 10%, per ottenere in 2-3 minuti il massimo volume respiratorio oppure l'85% o più della massima frequenza cardiaca calcolata per l'età (220-età in anni); successivamente la corsa viene mantenuta per 6 minuti. Per aumentare la sensibilità del test, durante l'esercizio fisico il bambino viene costretto a respirare con la bocca applicando una molletta al naso mentre un condizionatore d'aria acceso mantiene secca l'aria ambientale (bassa umidità relativa < 50%) e la temperatura non troppo elevata (< 25°C); la perdita di acqua dalle vie aeree determina una maggior probabilità di broncostruzione nei soggetti con reazioni asmatiche⁷⁵.

Tra i due tipi di corsa la modalità suggerita per la diagnosi di asma ha una maggiore sensibilità nella diagnosi di FDEIA. Infatti lo sforzo fisico di bassa intensità, anche se prolungato, così come pure lo sforzo fisico preceduto da un riscaldamento, agiscono da fattore protettivo sul bronco e riducono il numero dei test di provocazione positivi⁷⁵. La broncostruzione viene più facilmente scatenata da un esercizio intenso e meno duraturo⁷⁹ rispetto ad un carico di lavoro minore e prolungato¹⁷. Il test di provocazione per FDEIA è positivo se la reazione allergica compare durante l'esercizio fisico o nel periodo di tempo che lo segue. Normalmente la reazione avviene entro un'ora dal termine dello sforzo fisico ma alcuni autori hanno segnalato la possibilità di reazioni fino a 6 ore dopo⁷⁷.

Il test deve essere eseguito in un ambiente protetto adeguatamente attrezzato a fronteggiare l'insorgenza di reazioni allergiche che possono essere gravi e deve essere interrotto in qualsiasi momento all'insorgenza di sintomi o segni di allergia. Il test di provocazione è in grado di confermare la diagnosi ma non di escluderla in modo definitivo. È stato documentato che risulta positivo solo nel 70% dei casi⁷⁷ probabilmente perché

in caso di FDEIA, la reazione allergica ha una bassa riproducibilità clinica a causa di numerose variabili. La reazione può dipendere dalla quantità di alimento assunta, dal tempo intercorso tra l'assunzione del cibo e lo svolgimento dell'attività fisica, dall'intensità dello sforzo e da altri numerosi fattori ambientali come l'aria calda o fredda, la concentrazione dei pollini, l'umidità o altri fattori legati al paziente come la concomitanza di infezioni, del ciclo mestruale, dello stress, della privazione di sonno⁸⁰.

Alcuni autori propongono test di provocazione senza l'esercizio fisico che viene sostituito dalla somministrazione di FANS. L'aspirina alla dose di 10 mg/kg per os (max 500 mg) è il farmaco antinfiammatorio maggiormente utilizzato. Il Test di Provocazione viene eseguito somministrando l'aspirina una mezz'ora prima dell'ingestione dell'alimento. L'utilizzo dell'aspirina non ha tuttavia la stessa valenza dell'esercizio fisico in quanto bisogna tener conto che molti pazienti sono intolleranti al farmaco e anche perché è spesso causa di reazioni allergiche gravi¹⁷. In uno studio sul ruolo dell'aspirina nell'anafilassi da alimenti, essa era associata al 15,8% delle reazioni severe e solo all'1,7% di quelle lievi-moderate⁸¹.

Quando il test di provocazione con lo sforzo fisico risulta negativo, può essere ripetuto sostituendo la corsa su treadmill con la somministrazione di aspirina, se dall'anamnesi risulta l'assunzione di FANS in occasione della reazione. In caso di negatività del Test di Provocazione con alimento e sforzo fisico, si ripete di nuovo il test associando anche la assunzione di aspirina. L'associazione di entrambi i due cofattori aumenta dell'88% la positività del test rispetto all'esercizio da solo ($p < 0,0001$) o all'aspirina da sola ($< 0,0004$)⁸¹. L'esecuzione del test di provocazione con più di un cofattore associato dovrebbe essere riservata ai soli casi molto sospetti per FDEIA per il rischio di reazioni gravi.

Gestione

La gestione del paziente con FDEIA mira alla prevenzione di una nuova reazione e a migliorare il trattamento di un eventuale nuovo episodio. Ad oggi, tuttavia, non esistono linee guida dedicate a questa specifica condizione^{77,81}.

Durante il percorso diagnostico allergologico, quando si sospetta una anafilassi da sforzo e l'alimento in causa non è stato ancora identificato, pensiamo sia preferibile adottare un atteggiamento prudenziale e cioè consigliare di evitare lo sforzo se, dopo l'episodio, non ha più praticato attività fisica senza problemi. Alcuni autori, però consigliano di non evitare completamente l'attività fisica ma di riprenderla gradualmente, iniziando con esercizi a bassa intensità e sotto stretta supervisione di genitori o insegnanti addestrati al corretto *management*⁷⁷.

Quando la diagnosi di sFDEIA è posta e l'alimento coinvolto identificato, la gestione prevede l'esclusione dell'alimento in occasione di esercizio fisico²⁹. È raccomandabile posticipare l'attività fisica di alcune ore dopo l'assunzione dell'alimento implicato, solitamente 4 ore. È consigliabile, dove possibile, effettuare l'attività fisica al mattino al risveglio. Inoltre, è indica-

to evitare l'assunzione dell'alimento per un'ora dopo l'attività fisica²⁹ o, secondo alcuni autori, anche fino a 4 ore sebbene manchino evidenze a supporto di questa indicazione⁸¹. Nel caso in cui non venga identificato il cibo in causa o nella nsFDEIA, si applicano le stesse disposizioni per qualsiasi alimento.

Le restrizioni dietetiche e di attività fisica possono risultare piuttosto difficili da accettare e da gestire, soprattutto per i bambini che sono attivi durante tutta la giornata e nei quali non è possibile pianificare le attività di movimento, per gli adolescenti sportivi e per i soggetti in cui l'alimento in causa sia comune nella dieta, come ad esempio il grano⁸². Per semplificare la gestione della dieta può essere preparata una *positive-list*, cioè una lista degli alimenti sicuri anche in occasione di attività fisica⁸¹. Nei soggetti che praticano sport regolarmente, così come nei bambini di età inferiore ai 6-7 anni che praticano movimento difficilmente controllabile, potrebbe essere utile adottare una dieta di eliminazione completa. Infatti l'osservazione clinica dimostra che l'intensità dell'esercizio necessaria a scatenare l'anafilassi è estremamente variabile da esercizio fisico sub-massimale ad esercizio fisico molto leggero³⁵. Non è noto però se questo provvedimento possa ridurre ulteriormente la soglia di tolleranza, come suggerito per le restrizioni dietetiche in bambini con dermatite atopica.

Oltre alle misure relative alla dieta ed all'attività sportiva, è indicato identificare i possibili co-fattori dell'anafilassi, ad esempio l'impiego di FANS o il consumo di alcol nei ragazzi più grandi, al fine di evitarne l'assunzione combinata con l'alimento, e anche se non identificati, avvisare del possibile effetto di sommazione insieme all'esercizio.

È inoltre opportuno che i soggetti con FDEIA che presentino comorbidità allergologiche vengano adeguatamente trattati e raggiungano un buon controllo della sintomatologia⁷⁷.

Ai soggetti che hanno avuto un'anafilassi da alimenti indotta da sforzo deve essere prescritta l'adrenalina autoiniezzabile. Il paziente ed i familiari devono essere istruiti correttamente all'identificazione dei sintomi precoci di anafilassi ed alla corretta gestione dell'episodio: interrompere subito l'attività al primo comparire di segni e/o sintomi di allarme, cercare aiuto ma senza correre, se i sintomi non migliorano immediatamente dopo la cessazione dell'esercizio praticare la somministrazione dell'adrenalina autoiniezzabile, mettersi in posizione di Trendelenburg, assumere i farmaci di seconda e terza linea (cortisonici e antistaminici) senza che questo determini un ritardo nella somministrazione dell'adrenalina. È importante fornire al paziente, ai familiari e ad insegnanti o istruttori sportivi un piano d'azione che identifichi il paziente e la sua allergia, le comorbidità allergiche, la guida all'utilizzo dei farmaci ed in particolare dell'adrenalina⁷. È opportuno poi che ad ogni appuntamento del follow-up allergologico, lo specialista rivaluti la dose di adrenalina prescritta e dedichi parte della visita a ripassare la corretta modalità di somministrazione della stessa⁸¹.

Il management della FDEIA tuttavia non si limita all'aspetto allergologico. I bambini affetti dovrebbero essere valutati anche da un punto di vista dietetico per un bilancio nutrizionale, ed eventualmente dal punto di vista psicologico, qualora l'impat-

to della dieta e della limitazione dell'attività sportiva sia di difficile accettazione^{7,83}.

Diversi pazienti affetti da FDEIA vanno incontro ad un buon controllo clinico, grazie alle accortezze nell'assunzione dell'alimento coinvolto e nell'esecuzione dell'attività fisica ed alla capacità nel riconoscere precocemente i sintomi con pronta attuazione del piano d'azione⁸¹. In letteratura sono tuttavia riportati casi di pazienti vittime di diversi episodi di FDEIA nel corso della loro vita, anche ad anni di distanza e nonostante una corretta gestione, per cui la FDEIA è considerata una forma di malattia allergica persistente⁷².

Alcuni case report e piccole serie di casi descrivono diversi esempi di terapia profilattica¹⁷, mancano invece trials randomizzati controllati a riguardo. Tra i farmaci proposti per la prevenzione si annoverano sodio cromoglicato, misoprostolo, antistaminici di prima generazione e omalizumab. Il loro impiego non è ben codificato e non costituiscono in alcun modo un'alternativa affidabile agli accorgimenti suggeriti sopra. La premedicazione con gli antistaminici di prima generazione inoltre potrebbe mascherare i sintomi di esordio di una FDEIA⁸². In teoria in pazienti selezionati sensibilizzati all'LTP e affetti da poliallergia a vegetali, in cui la dieta di eliminazione può risultare di difficile gestione, l'immunoterapia orale (OIT), volta ad una riduzione della soglia di reazione, potrebbe risultare benefica, tuttavia alcuni report evidenziano la comparsa di FDEIA durante o dopo OIT⁷⁷ e a tutt'oggi nessuno ne ha dimostrato la efficacia.

Diagnosi differenziale

Di solito la diagnosi di FDEIA è piuttosto facile da sospettare, se conosciuta. Al contrario non è facile diagnosticarla con certezza sia perché, come detto sopra, è necessario che coincidano diverse situazioni (assunzione di un alimento e insorgenza di anafilassi in più occasioni durante l'esercizio) o che risulti positivo un TPO, sia perché in una percentuale non piccola di casi, pur in presenza di una storia clinica convincente, il TPO risulta invece negativo. In questi casi è certamente necessario rivalutare la diagnosi, cercare la presenza di altri cofattori possibilmente responsabili o di altri allergeni insoliti (ad esempio sono stati descritti dei casi in cui l'anafilassi si sviluppava durante l'esercizio eseguito dopo aver assunto degli alimenti, pancake, contaminati da acari, e in questi casi inizialmente fu sospettato il grano)^{84,85}, ma anche prendere in considerazione altre diagnosi nelle quali si possa verificare un quadro clinico di tipo anafilattico durante l'esercizio fisico.

La prima cosa da riconsiderare è che il quadro clinico riferito sia veramente attribuibile ad un'anafilassi. Nella FDEIA, come più in generale nell'anafilassi, la diagnosi si pone più spesso sulla base della anamnesi, in quanto assai raramente si assiste al manifestarsi dell'evento, se non durante il TPO. Si può porre diagnosi di anafilassi se vengono riferiti sintomi suggestivi di una reazione allergica a carico di diversi organi o apparati, quindi di una reazione generalizzata. Tuttavia un quadro clinico simil anafilattico può verificarsi anche nel corso di altre

patologie, quali il feocromocitoma, la sindrome da carcinoide, ecc. (Tab. II). E necessario inoltre escludere altre condizioni che possono determinare una improvvisa compromissione cardiovascolare o respiratoria, associata talora a manifestazioni cutanee o gastrointestinali (Tab. III), anche se, per alcune di esse, non è frequente che si verifichino in coincidenza con l'esercizio.

Avendo confermato che si trattava di anafilassi ma non potendo attribuirlo ad uno specifico alimento ci si può orientare verso una forma di anafilassi da esercizio non alimento specifica o non alimento dipendente. È stata descritta ad esempio la insorgenza di prurito, orticaria generalizzata, rino-congiuntivite e asma in un adulto mentre giocava a pallone in un campo di erba. Alla visita veniva riscontrata anche una ampia abrasione su una tibia. Il paziente presentava una importante sensibilizzazione allergica per i pollini delle graminacee e riferiva che in precedenza aveva manifestato altri episodi di orticaria da contatto con le graminacee. Gli autori sospettarono, che in questa occasione il contatto con le graminacee attraverso la cute danneggiata avesse potuto indurre la anafilassi. Il contatto con le graminacee e la abrasione in questo caso e non l'esercizio e ciò che aveva assunto prima erano responsabili della anafilassi⁸⁶. In un altro studio l'anafilassi insorgeva in soggetti atopici per la sola inalazione di allergeni respiratori, cui erano sensibilizzati⁸⁷.

La orticaria colinergica (OC) è un'altra patologia che va presa in considerazione⁸⁸. Si manifesta di solito con elementi pomfoidi di piccole dimensioni che insorgono come conseguenza dell'aumento della temperatura corporea, ma in alcune persone la reazione può generalizzarsi e assumere il quadro clinico di una anafilassi. La OC viene evocata di solito da stimoli che elevano la temperatura corporea, quali bagni caldi, forti emozioni o anche la assunzione di un pasto piccante. Ma nella orticaria colinergica a volte anche l'esercizio strenuo può elevare la temperatura corporea al punto da indurre la reazione e se effettuato durante i mesi estivi, quando già la temperatura è elevata, è sufficiente anche solo una passeggiata. Nella OC la anafilassi di solito insorge dopo pochi minuti (12'-25') dall'inizio dell'esercizio⁸⁹. La diagnosi di sospetto si pone chiedendo se episodi minori di orticaria si sono mai presentati in precedenza dopo aver fatto bagni o docce con acqua calda e si può riprodurre il quadro clinico provocando un aumento della temperatura corporea, ad esempio in una sauna o con un bagno caldo. Anche il solo esercizio può indurre anafilassi in alcuni soggetti. Nell'anafilassi da esercizio (EIA) i pomfi di solito sono di grandi dimensioni, ma più di rado possono essere puntiformi. Nella EIA solo l'esercizio causa il quadro clinico ma non il passivo aumento della temperatura corporea. Infine quando l'anafilassi è avvenuta in un ambiente freddo è necessario considerare l'anafilassi da freddo. È una condizione rara, che può verificarsi in soggetti che soffrono di orticaria da freddo. In questi soggetti l'esposizione al freddo, della cute o di tutto il corpo provoca la reazione⁹⁰. Una anamnesi approfondita è in grado di solito di far emergere le differenze, elencate nella Tabella IV.

Anche la mastocitosi deve essere esclusa, ricercando le caratteristiche manifestazioni cutanee, quando presenti, ed ef-

TABELLA II. Patologie in grado di manifestarsi con un quadro clinico di tipo anafilattico.

	Sintomi	Fattori scatenanti	Peculiarità	Diagnosi
Feocromocitoma	Ipertensione, ipotensione (10%), tachicardia Dolore toracico, palpitazioni, sudorazione, cefalea, Dolore addominale, nausea, vomito	Esercizio fisico Trauma addominale	Attacchi parossistici (minuti - poche ore) Flushing/pallore	Raccolta urine 24h (norepinefrina, epinefrina, dopamina, ac.vanilmandelico) TC o RMN addome e surrene
Sindrome carcinoide (ad es tumore gastrico)	Flushing transitori, tachicardia, wheezing Diarrea acquosa, valvulopatia dx Ipotensione	Cibo (cioccolata) Alcol (birra) Farmaci (dopamina, adrenalina) Attivazione sistema adrenergico (dolore, paura, esercizio)	Flush diffuso pruriginoso rosso-marrone Attacchi parossistici (minuti-ore) Evoluzione cronica in teleangectasie, cianosi	Raccolta urine 24 h (acido 5-idrossi-indolacetico)
Carcinoma midollare della tiroide	Flushing, raucedine, mal di gola, tosse, difficoltà di deglutizione e respiratorie, diarrea	-	Possibile nodulo o gonfiore in regione tiroidea	Aumento calcitonina, ecografia tiroidea
Sindrome da Attivazione Mastocitaria	Dipendono dalla attivazione dei mastociti che avviene in più di un organo e/o apparato	Allergeni, virus, batteri, citochine, tossine	Sintomi ricorrenti; diminuiscono in intensità e frequenza con utilizzo di terapia con antistaminici (anti H1 ed anti H2, cortisonici)	Aumento dei markers di attivazione mastocitaria, in particolare triptasi in almeno due degli episodi
Tumore pancreatico secernente VIP	Diarrea acquosa, flushing, dolore addominale, vomito	-	-	Aumento VIP Ecografia o TAC o RMN addome e pancreas

TABELLA III. Manifestazioni cliniche e possibili eziologie.

Manifestazione clinica	Possibile eziologia
Ipotensione/shock/ compromissione coscienza	Sindrome vaso vagale, crisi epilettica, aritmie cardiache, ecc.
Distress respiratorio	Asma bronchiale, inalazione corpo estraneo, embolia polmonare, ecc.
Manifestazioni cutanee	angioedema ereditario, mastocitosi sistemica, intossicazione da sgombroidi, ecc.
Malattie non organiche	Attacco di panico, sindrome da iperventilazione, disfunzione delle corde vocali, ecc.

fettuando eventualmente il dosaggio della triptasi serica. Nel corso della mastocitosi si possono manifestare episodi di anafilassi, sia spontanei che indotti ⁹¹.

Infine un'altra cosa da considerare è che il tutto (assunzione di un alimento, anafilassi e associazione con l'esercizio) possa essere la conseguenza di una associazione casuale di eventi, e non che le tre situazioni siano unite da un nesso causale. In uno studio italiano sulla anafilassi da alimenti, che ha arruolato 163 bambini, il 12% degli episodi si verificava entro 4 ore dall'esercizio, ma solo nel 2% dei casi venne attribuito all'esercizio ⁹².

Conclusioni per la pratica clinica

Riteniamo di poter concludere con delle indicazioni generali estremamente pratiche, aggiungendo che ogni caso andrà valutato nella sua individualità:

- 1) Anamnesi accurata (alimento/i ingerito/i nelle 4-6 ore precedenti la reazione; quantità; modalità di preparazione; tempo intercorso tra ingestione ed esercizio fisico; tipo ed intensità dell'esercizio e ambiente in cui è stato effettuato, intervallo di tempo tra esercizio e comparsa dei sintomi, tipo di sintomi presentati, persone che hanno assistito

TABELLA IV. Principali diagnosi differenziale della FDEIA (perché è possibile una associazione casuale con l'esercizio o con l'alimento).

	Ipotensione	Asma	Sintomi cutanei	Sintomi gastrointestinali	Rapporto con alimento	Rapporto con esercizio	Allergia verso l'alimento	Rapporto con il clima
Anafilassi da esercizio cibo dipendente	Sì	Sì	10-15 mm	Sì	Sì	Sì	Sì	Talora con il freddo
Anafilassi da esercizio	Sì	Sì	10-15 mm	Talora	No	Sì	No	
Orticaria colinergica	Rara	Rara	1-3 mm	Rara	No	Sì	No	Con il caldo
Orticaria da freddo	Rara	Rara	10-15 mm	Rara	No	Talora	No	Con il freddo
Asma da esercizio	No	Sì	No	No	No	Sì	Talora	Talora
Mastocitosi sistemica	Sì	Sì	Rara	Talora	No	Raro	No	

all'evento, terapia effettuata con tempi e modi di effettuazione, evoluzione della forma clinica, presenza di eventuali altri cofattori e la loro quantità (FANS, alcol), assunzione dello stesso o degli stessi alimenti in altre occasioni ed eventuale rapporto con l'esercizio fisico. Numero di episodi analoghi eventualmente verificatisi in precedenza. Domande volte a escludere eventuali diagnosi differenziali.

- 2) Attento esame fisico.
- 3) Effettuazione dei test cutanei con gli alimenti ingeriti, eventualmente comprensivi di Prick by Prick. Ricerca IgE specifiche nei confronti degli alimenti con eventuali test molecolari (quando indicati).
- 4) Valutazione della necessità di effettuazione del Test di Provocazione, tenendo in conto l'impegno richiesto al paziente, ai suoi genitori e al personale sanitario, oltre che il rischio insito nella procedura e quello che la procedura risulti falsamente negativa. Per cui noi riteniamo superflua l'effettuazione del Test di Provocazione:
 - a) se l'anamnesi mette in evidenza un collegamento incontrovertibile con l'alimento (ad es. ingestione di un alimento singolo seguita dallo sforzo);
 - b) i test confermano la presenza di IgE specifiche per l'alimento sospetto;
 - c) l'episodio si è ripetuto più volte;
 - d) se dopo l'ultimo episodio l'alimento è stato assunto altre volte in assenza di esercizio e se,
 - e) sempre dopo l'ultimo episodio, ha praticato attività sportiva senza nessuna reazione in assenza di assunzione dell'alimento sospetto;
- 5) Qualora i criteri di cui sopra non siano soddisfatti, allora sarebbe proponibile il Test di Provocazione.
 - 6) Qualora il Test di Provocazione con il solo esercizio fisico risultasse negativo, andrebbe ripetuto con l'aggiunta dell'aspirina come cofattore aggiuntivo.
 - 7) Il paziente va incoraggiato a continuare a praticare attività fisica, una volta esclusa l'anafilassi da esercizio, ma va concordata una dettagliata strategia al fine di evitare ulteriori episodi di anafilassi e va stabilito un piano di intervento in caso di reazione con la raccomandazione di interrompere l'esercizio immediatamente al primo comparire di manifestazioni cliniche.
 - 8) Nel caso si giunga alla diagnosi di FDEIA con o senza il Test di Provocazione, e si sia riusciti ad individuare uno o più alimenti responsabili, si raccomanderà al paziente di evitare l'esercizio fisico 2 ore prima e 4 ore dopo l'assunzione dello o degli stessi. In alternativa, in specie nei bambini piccoli, dove lo sforzo non è programmabile, potrebbe essere necessario il completo evitamento dell'alimento.
 - 9) Un consiglio utile potrebbe essere quello di praticare attività fisica al mattino, prima di aver mangiato.
 - 10) Nel caso non si sia riusciti ad individuare uno o più alimenti responsabili, si raccomanderà di evitare lo sforzo 2 ore prima o 4 ore dopo l'assunzione degli alimenti in anamnesi o di evitarli completamente in previsione dell'esercizio. Se la diagnosi è quella di nsFDEIA, è necessario che il paziente eviti l'esercizio fisico per 4 ore dopo e per 2 ore prima l'assunzione di qualsiasi alimento.
 - 11) È necessario accertarsi che il paziente sia effettivamente in grado di rispettare queste limitazioni, altrimenti sarà necessaria la completa eliminazione degli alimenti sospetti. Una buona alternativa può essere quella di preparare una lista con gli alimenti sicuri per il paziente.

- 12) È necessario che il bambino eviti di assumere i suddetti alimenti in concomitanza all'esercizio, ma facendo anche attenzione se assume FANS o nel corso di episodi infettivi.
- 13) Al momento non esistono trattamenti farmacologici preventivi sicuramente efficaci alternativi alle misure sopra elencate.
- 14) Istruire il paziente e i familiari alla corretta identificazione dei sintomi precoci di anafilassi ed alla corretta gestione dell'episodio e prescrizione di Adrenalina autoiniettabile

Bibliografia

- 1 Bohlke K, Davis RL, DeStefano F, et al. Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:536-42.
- 2 Simons FE, Arduzzo LRF, Bilò MB, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organization Journal* 2014;7:9.
- 3 Ansley L, Bonini M, Delgado L, et al. Pathophysiological mechanisms of exercise-induced anaphylaxis: an EAACI position statement. *Allergy* 2015;70:1212-21.
- 4 Minty B. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Can Fam Physician* 2017;63:42-3.
- 5 Manabe T, Oku N, Aihara Y. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in Japanese elementary school children. *Pediatr Int* 2018;60:329-33.
- 6 Romano A, Di Fonso M, Giuffreda F, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: clinical and laboratory findings in 54 subjects. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;125:264-72.
- 7 Du Toit GD. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:455-63.
- 8 Longley S, Panush RS. Familial exercise-induced anaphylaxis. *Ann Allergy* 1987;58:257-59.
- 9 Grant JA, Farnam J, Lord RA, et al. Familial exercise-induced anaphylaxis. *Ann Allergy* 1985;54:35-8.
- 10 Maulitz R, Pratt D, Schocket A. Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish. *J Allergy Clin Immunol* 1979;63:433-4.
- 11 Scherf KA, Brockow K, Biedermann T, et al. Wheat-dependent exercise induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2016;46:10-20.
- 12 Schwartz LB, Delgado L, Craig T, et al. Exercise-induced hypersensitivity syndromes in recreational and competitive athletes: a PRACTALL consensus report (what the general practitioner should know about sports and allergy). *Allergy* 2008;63:953-61.
- 13 Thong BY, Cheng YK, Leong KP, et al. Immediate food hypersensitivity among adults attending a clinical immunology/allergy centre in Singapore. *Singapore Med J* 2007;48:236-40.
- 14 Quirce S, Boyano-Martinez T, Diaz-Perales A. Clinical presentation, allergens and management of wheat allergy. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12:563-72.
- 15 Romano A, Scala E, Rumi G, et al. Lipid transfer proteins: the most frequent sensitizer in Italian subjects with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1643-53.
- 16 Christensen MJ, Eller E, Mortz CG, et al. Exercise lowers threshold and increases severity, but wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis can be elicited at rest. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6:514-20.
- 17 Asaumi T, Ebisawa M. How to manage food dependent exercise induced anaphylaxis (FDEIA). *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2018;18:243-7.
- 18 Greve M. Food dependent exercise induced anaphylaxis triggered by inhaled antigen. *Am J Emerg Med* 2019;37:796.e1-796.e2.
- 19 Sanchez-Borges M, Suarez-Chacon R, Capriles-Hulett A, et al. Anaphylaxis from ingestion of mites: pancake anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:31-5.
- 20 Bartra J, Araujo G, Muñoz- Cano R. Interaction between foods and nonsteroid anti-inflammatory drugs and exercise in the induction of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2018;18:310-16.
- 21 Worm M, Francuzik W, Renaudin J-M, et al. Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: an analysis of data from The European Anaphylaxis Registry. *Allergy* 2018;10:1-9.
- 22 Farrell A, Judge C, Redenbaugh V, et al. Food-dependent exercise-induced reactions: lessons from a 15-year retrospective study. *Ir J Med Sci* 2019;188:815-9.
- 23 de Silva NR, Dasanayake WM, Karunatileke C, et al. Food dependant exercise induced anaphylaxis a retrospective study from 2 allergy clinics in Colombo, Sri Lanka. *All Asth Clin Immun* 2015;11:22.
- 24 Feldweg AM, Kelso JM, TePas E. Exercise-induced anaphylaxis: clinical manifestations, epidemiology, pathogenesis and diagnosis. In: Post TW, ed. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate Inc; 2017. Available at: <http://www.uptodate.com>
- 25 Giannetti MP. Exercise-induced anaphylaxis: literature review and recent updates. *Curr Allergy Asthma Rep* 2018;18:72.
- 26 Matsuo H, Morimoto K, Akaki T, et al. Exercise and aspirin increase levels of circulating gliadin peptides in patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2005;35:461-6.
- 27 Pals K, Chang R, Ryan A, et al. Effect of running intensity on intestinal permeability. *J Appl Physiol* 1997;82:571-6.
- 28 Heavey D, Ernst P, Stevens R, et al. Generation of leukotriene C4, Leukotriene B4, and prostaglandin D2 by immunologically activated rat intestinal mucosa mast cells. *J Immunol* 1988;140:1953-7.
- 29 Robson-Ansley P, Toit GD. Pathophysiology, diagnosis and management of exercise-induced anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:312-7.
- 30 Katsunuma T, Iikura Y, Akasawa A, et al. Wheat dependent exercise-induced anaphylaxis: inhibition by sodium bicarbonate. *Ann Allergy* 1992;68:184-8.
- 31 Barg W, Wolanczyk-Medra A, Obojski A, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: possible impact of increased basophil histamine releasability in hyperosmolar conditions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:312-5.
- 32 Wolanczyk-Medra A, Barg W, Gogolewski G, et al. Influence of hyperosmotic conditions on basophil CD203c upregulation in patients with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Ann Agric Environ Med* 2009;16:301-4.
- 33 Foong R-X, Giovannini M, du Toit G. Food dependent exercise-induced anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019;19:224-8.
- 34 Niggemann B, Beyer K. Factors augmenting allergic reactions. *Allergy* 2014;69:1582-7.
- 35 Wölbling F, Fischer J, Köberle M, et al. About the role and underlying mechanisms of cofactors in anaphylaxis. *Allergy* 2013;68:1085-92.
- 36 Hompes S, Köhli A, Nemat K, et al. Provoking allergens and treatment of anaphylaxis in children and adolescents - data from the anaphylaxis registry of German-speaking countries. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:568-74.
- 37 Moneret-Vautrin DA, Latache C. Drugs as risk factors of food anaphylaxis in adults: a case-control study. *Bull Acad Natl Med* 2009;193:351-62.

- ³⁸ Cardona V, Luengo O, Garriga T, et al. Co-factor-enhanced food allergy. *Allergy* 2012;67:1316-8.
- ³⁹ Christensen MJ, Eller E, Mortz CG, et al. Wheat-dependent cofactor-augmented anaphylaxis: a prospective study of exercise, aspirin, and alcohol efficacy as cofactors. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:114-21.
- ⁴⁰ Fujii H, Kambe N, Fujisawa A, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: influence of concurrent aspirin administration on skin testing and provocation. *Br J Dermatol* 2002;146:466-72.
- ⁴¹ Asero R. Hypersensitivity to lipid transfer protein is frequently associated with chronic urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2011;43:19-21.
- ⁴² Wallace JL. How do NSAIDs cause ulcer disease? *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000;14:147-59.
- ⁴³ Lichtenberger LM, Zhou Y, Dial EJ, et al. NSAID injury to the gastrointestinal tract: evidence that NSAIDs interact with phospholipids to weaken the hydrophobic surface barrier and induce the formation of unstable pores in membranes. *J Pharm Pharmacol* 2006;58:1421-8.
- ⁴⁴ Wallace JL. Mechanisms, prevention and clinical implications of non-steroidal anti-inflammatory drug-enteropathy. *World J Gastroenterol* 2013;19:1861-76.
- ⁴⁵ Bjarnason I, Takeuchi K. Intestinal permeability in the pathogenesis of NSAID-induced enteropathy. *J Gastroenterol* 2009;44:23-9.
- ⁴⁶ Matsukura S, Aihara M, Sugawara M, et al. Two cases of wheat-dependent anaphylaxis induced by aspirin administration but not by exercise. *Clin Exp Dermatol* 2010;35:233-7.
- ⁴⁷ Aihara M, Miyazawa M, Osuna H, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: influence of concurrent aspirin administration on skin testing and provocation. *Br J Dermatol* 2002;146:466-72.
- ⁴⁸ Bartra J, Pascal M, Vilella R, et al. In vitro evidence of the synergistic effect of Non Steroid Anti Inflammatory Drugs (NSAIDs) into IgE mediated food allergy response in basophils. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:AB 185.
- ⁴⁹ Matsuo H, Yokooji T, Morita H, et al. Aspirin augments IgE-mediated histamine release from human peripheral basophils via Syk kinase activation. *Allergol Int* 2013;62:503-11.
- ⁵⁰ Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. The effect of gastric digestion on food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:214-9.
- ⁵¹ Toogood JH. Risk of anaphylaxis in patients receiving beta-blocker drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:1-5.
- ⁵² Nassiri M, Babina M, Dölle S, Edenharter G, et al. Ramipril and metoprolol intake aggravate human and murine anaphylaxis: Evidence for direct mast cell priming. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:491-9.
- ⁵³ Ramkumar V, Stiles GL, Beaven MA, et al. The A3 adenosine receptor is the unique adenosine receptor which facilitates release of allergic mediators in mast cells. *J Biol Chem* 1993;268:16887-90.
- ⁵⁴ Nagy LE, Diamond I, Casso DJ, et al. Ethanol increases extracellular adenosine by inhibiting adenosine uptake via the nucleoside transporter. *J Biol Chem* 1990;265:1946-51.
- ⁵⁵ Alonso M, Gomez-Rial J, Gude F, et al. Influence of experimental alcohol administration on serum immunoglobulin levels: contrasting effects on IgE and other immunoglobulin classes. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012;25:645-55.
- ⁵⁶ Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, et al. Specific oral tolerance induction in food allergy: inefficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy* 2007;62:1261-9.
- ⁵⁷ Simons FE. Anaphylaxis: recent advances in assessment and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:625-36.
- ⁵⁸ Volz T, Kaesler S, Biedermann T. Innate immune sensing 2.0 - from linear activation pathways to fine tuned and regulated innate immune networks. *Exp Dermatol* 2012;21:61-9.
- ⁵⁹ Kumar H, Kawai T, Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system. *Int Rev Immunol* 2011;30:16-34.
- ⁶⁰ Li M, Sayama K, Tohyama M, et al. A case of cold-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Br J Dermatol* 2002;147:368-70.
- ⁶¹ Shimizu T, Furumoto H, Kinoshita E, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis occurring only in winter. *Dermatology* 2000;200:279.
- ⁶² Brockow K, Kneissl D, Valentini L, et al. Using a gluten oral food challenge protocol to improve diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:35-45.
- ⁶³ Calvani M, Giorgio V, Greco M, et al. Food-dependent exercise-induced urticaria/angioedema caused by lipid transfer protein in two children. *Isr Med Ass J* 2015;17:451-2.
- ⁶⁴ Asaumi T, Yanagida N, Sato S, et al. Provocation tests for the diagnosis of food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:44-9.
- ⁶⁵ Oyefara BI, Bahna SL. Delayed food-dependent, exercise-induced anaphylaxis. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28:64-6.
- ⁶⁶ Perkins NK, Keith PK. Food and exercise-induced anaphylaxis: importance of history in diagnosis. *Ann Allergy* 2002;89:15-23.
- ⁶⁷ Noma T, Yoshizawa I, Ogawa N, et al. Fatal buckwheat dependent exercise-induced anaphylaxis. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2001;19:283-6.
- ⁶⁸ Povesi Dascola C, Caffarelli C. Exercise-induced anaphylaxis: a clinical view. *Ital J Ped* 2012;38:43.
- ⁶⁹ Feldweg AM. Food-dependent, exercise-induced anaphylaxis: diagnosis and management in the outpatient setting. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:283-8.
- ⁷⁰ Ricci G, Andreozzi L, Cipriani F, et al. Wheat allergy in children: a comprehensive update. *Medicina (Kaunas)* 2019;55:400.
- ⁷¹ Wilson JM, Platts-Mills TAE. Meat allergy and allergens. *Mol Immunol* 2018;100:107-12.
- ⁷² Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69:1008-25.
- ⁷³ Fiocchi A, Mirri GP, Santini I, et al. Exercise induced anaphylaxis after food contaminant ingestion in double blinded, placebo-controlled, food-exercise challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1977;100:424-5.
- ⁷⁴ Pravettoni V, Incorvia C. Diagnosis of exercise-induced anaphylaxis: current insights. *J Asthma Allergy* 2016;9:191-8.
- ⁷⁵ Hallstrand TS, Leuppi JD, Joos G, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing. *Eur Respir J* 2018;52:1-18.
- ⁷⁶ Barg W, Medrala W, Wolanczyk-Medrala A. Exercise-induced anaphylaxis: an update on diagnosis and treatment. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11:45-51.
- ⁷⁷ Benito-Garcia F, Ansotegui IJ, Morais-Almeida M. Diagnosis and prevention of food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Expert Rev Clin Immunol* 2019;15:849-56.
- ⁷⁸ Joseph J, Velasco A, Hage FG, et al. Guidelines in review: comparison of ESC and ACC/AHA guidelines for the diagnosis and management of patients with stable coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2018;25:509-15.
- ⁷⁹ Massin MM. The role of exercise testing in pediatric cardiology. *Arch Cardiovasc Dis* 2014;107:319-27.
- ⁸⁰ Kim CW, Figueroa A, Park CH, et al. Combined effects of food and exercise on anaphylaxis. *Nutr Res Pract* 2013;7:347-51.

- ⁸¹ Christensen MJ, Eller E, Kjaer HF, et al. Exercise-induced anaphylaxis: causes, consequences, and management recommendations. *Expert Rev Clin Immunol* 2019;15:265-73.
- ⁸² Feldweg AM. Food-dependent, exercise-induced anaphylaxis. Diagnosis and management in the outpatient setting. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:283-8.
- ⁸³ Foong RX, Giovannini M. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019;19:224-8.
- ⁸⁴ Sanchez-Borges M, Iraola V, Fernandez-Caldas E, et al. Dust mite ingestion associated, exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:714-6.
- ⁸⁵ Adachi YS, Itazawa T, Okabe Y, et al. A case of mite-ingestion-associated exercise induced anaphylaxis mimicking wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;162:181-3.
- ⁸⁶ Miesen WM, de Monchy JG, Dubois AE. Anaphylaxis on skin exposure to grass. *Allergy* 2001;56:799.
- ⁸⁷ Broom BC, Fitzharris P. Life-threatening inhalant allergy: typical anaphylaxis induced by inhalational allergen challenge in patients with idiopathic recurrent anaphylaxis. *Clin Allergy* 1983;13:169-79.
- ⁸⁸ Vadas P, Sinilaite A, Chaim M. Cholinergic urticaria with anaphylaxis: an underrecognized clinical entity. *J Allergy Clin Immunol Practice* 2016;4:284-91.
- ⁸⁹ Montgomery SL. Cholinergic urticaria and exercise-induced anaphylaxis. *Curr Sports Med Rep* 2015;14:61-3.
- ⁹⁰ Romita P, Mascia P, Calogiuri G, et al. Cold-induced anaphylaxis: the case of a 9-year-old child and review of the literature. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2017;17:96-9.
- ⁹¹ Brockow K, Jofer C, Behrendt H, et al. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy* 2008;63:226-32.
- ⁹² Calvani M, Cardinale F, Martelli A, et al. Risk factors for severe pediatric food anaphylaxis in Italy. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:813-9.

Documenti dalle
nostre Commissioni

Allergia a chemioterapici nel bambino

A cura della Commissione Farmaci della SIAIP

Fabrizio Franceschini¹, Paolo Bottau², Silvia Caimmi³, Lucia Liotti⁴,
Claudia Paglialunga⁵, Annamaria Bianchi⁶, Giuseppe Crisafulli⁷,
Francesca Mori⁸, Francesca Saretta⁹, Carlo Caffarelli¹⁰ (coordinatore)

¹ UOC Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Ancona; ² Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Imola (BO); ³ Clinica Pediatrica Policlinico San Matteo, Università di Pavia; ⁴ Pediatria, Ospedale Principi di Piemonte, Senigallia; ⁵ UOC di Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Consortiale-Policlinico", Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari; ⁶ Pediatria, Ospedale San Camillo, Roma; ⁷ UO Allergologia, Dipartimento di Pediatria, Università di Messina; ⁸ Allergologia, Dipartimento di Pediatria, Ospedale Anna Meyer, Firenze; ⁹ SC Pediatria, Ospedale Latisana-Palmanova, Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale; ¹⁰ Clinica Pediatrica, Dipartimento Medicina e Chirurgia, Università di Parma

ABSTRACT

L'allergia a farmaci costituisce un importante problema in ogni ambito sanitario specialistico e in particolare in oncologia pediatrica dove la allergia a chemioterapici rappresenta una patologia sempre più importante per la sua frequenza e per il numero crescente di nuovi farmaci che vengono ogni anno immessi sul mercato. Le procedure diagnostiche e i trattamenti allergologici in questo settore della medicina sono ancora poco studiati e poco standardizzati, tuttavia è necessaria una attenta e costante valutazione della letteratura in quanto esistono raccomandazioni, algoritmi diagnostici e procedure di desensibilizzazione che vanno conosciute e praticate per la loro dimostrata efficacia. Il bambino oncologico, già provato dalla sua importante patologia, deve poter usufruire delle migliori terapie farmacologiche senza dover ricorrere a esclusioni di farmaci di provata efficacia a causa di una reazione allergica, a volte solo sospetta. Spesso infatti la sostituzione di un chemioterapico comporta l'uso di farmaci alternativi, di seconda scelta e quasi sempre meno efficaci. Ricercare le migliori strategie diagnostiche e terapeutiche della allergia a chemioterapici e se necessario praticare nuove e sicure procedure di desensibilizzazione deve essere una attività di primaria importanza per l'oncologo, supportato in questo compito dalla collaborazione con l'allergologo.

PAROLE CHIAVE: allergia a farmaci, chemioterapici, ipersensibilità

INTRODUZIONE

Allergia e oncologia sono discipline che si prefiggono di raggiungere opposti risultati nei riguardi della funzionalità del sistema immunitario: mentre in allergologia è desiderabile raggiungere o comunque stimolare la tolleranza immunitaria, in oncologia tale effetto non è desiderato e l'obiettivo principale è anzi la stimolazione della risposta immunitaria nei riguardi del tumore. Inoltre i farmaci in oncologia sono spesso usati per lunghi periodi, a dosi elevate e principalmente per via endovenosa e per questo risultano a rischio di causare reazioni allergiche¹. Le reazioni allergiche possono essere immediate (insorgenza < 1 ora dalla somministrazione, per la maggior parte IgE mediate) o tardive (insorgenza da 1 ora a diversi giorni dopo la somministrazione)².

I principali quadri clinici delle reazioni immediate sono *flushing*, prurito diffuso, rash cutanei, orticaria, angioedema, edema laringeo, sintomi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea),

CORRISPONDENZA

Fabrizio Franceschini

allped@libero.it

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

Come citare questo articolo: Franceschini

F, Bottau P, Caimmi S, et al. Allergia a chemioterapici nel bambino. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2020;34(02):15-23.

© 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>

TABELLA I. Grading delle reazioni di ipersensibilità a chemioterapici.

Grado	Reazioni
1	Rash cutaneo transitorio Febbre da farmaco (> 38°C)
2	Rash cutaneo persistente Orticaria Dispnea Febbre da farmaco
3	Broncospasmo sintomatico con o senza orticaria Necessità di farmaci per via parenterale Orticaria/angioedema Ipotensione
4	Anafilassi
5	Exitus

Da Pagano, 2010³, mod.

sintomi respiratori (rinocongiuntivite, broncospasmo), ipotensione, anafilassi. Reazioni non immediate sono causate da meccanismi immunitari non IgE mediati come le reazioni di tipo II (es anemia emolitica da composti in platino) di tipo III (es vasculite da metotrexate) o di tipo IV (es. dermatite da antracicline)³. Il *National Cancer Institute* ha elaborato una scala di gravità delle reazioni allergiche a chemioterapici in 5 step (Tab. I)³. Negli stadi 1 e 2 generalmente non è consigliato modificare la terapia, le reazioni di grado 3 richiedono la sostituzione del farmaco, e se questo non è praticabile è consigliata una premedicazione con steroidi e antistaminici riducendo se possibile la frequenza delle infusioni. Nello stadio 4 va considerata la procedura di desensibilizzazione⁴.

Molti fattori influiscono sulla gravità delle reazioni allergiche a chemioterapici come via di somministrazione, frequenza delle dosi, precedenti esposizioni al farmaco, eccipienti. L'oncologo deve avere la prontezza di riconoscere le reazioni allergiche già nelle fasi iniziali, per non esporre il bambino a rischi di reazioni gravi. Deve inoltre essere in contatto con l'allergologo per poter istituire se necessario un appropriato iter diagnostico/terapeutico. Diagnosticare una allergia a un chemioterapico non è semplice, sia perché il paziente è frequentemente in terapia combinata (antibiotici, chemioterapici, FANS, antiemetici) e sia perché tests allergologici validati sono disponibili solo per alcuni farmaci⁴. Anche se potenzialmente tutti i chemioterapici possono causare reazioni di ipersensibilità (*Drug Hypersensitivity Reactions*: DHR) i chemioterapici che più spesso causano reazioni allergiche nel bambino sono sali di platino, asparaginasi e metotrexate.

SALI DI PLATINO

L'ipersensibilità a Sali di Platino (*Platinum Salts*: PS) è stata descritta per la prima volta nel 1945 da Hunter e coll.⁵ in operai di una raffi-

neria, dove la prolungata esposizione a questi composti aveva determinato rinite, congiuntivite, asma, orticaria e dermatite da contatto. I composti a base di platino usati oggi in oncologia possiedono un buon profilo di sicurezza ed agiscono generando metaboliti intracellulari che portano ad arresto del ciclo cellulare e ad apoptosi^{6,7}. Sono usati in età pediatrica nel trattamento di tumori come neuroblastoma, tumori a cellule germinali, osteosarcoma, retinoblastoma, epatoblastoma, alcuni tumori cerebrali (principalmente gliomi e medulloblastomi) e in caso di recidiva di linfomi. I tre principali composti a base di platino (cisplatino, carboplatino e oxaliplatino) hanno simile profilo di farmacocinetica e meccanismo di azione, ma per differenze nella struttura chimica possiedono diversa attività antitumorale e tossicità⁸. Cisplatino è il composto di prima generazione approvato da FDA nel 1978 e possiede effetti ototossici e nefrotossici. Carboplatino, introdotto in Italia nel 1980, è molecola di seconda generazione ampiamente usata in oncologia soprattutto in tumori ginecologici come il carcinoma dell'ovaio⁹. Possiede minori effetti collaterali rispetto al cisplatino (produce prevalentemente mielosoppressione) e in misura minore rispetto al cisplatino può causare nausea e vomito. L'oxaliplatino, composto di terza generazione, non è usato in età pediatrica ed è impiegato prevalentemente nei carcinomi del colon-retto, gastrici o del pancreas.

Il carboplatino è il farmaco che più spesso causa di reazioni di ipersensibilità (HSRs). I dati di prevalenza riguardano casistiche di adulti in quanto in età pediatrica i dati sono limitati; le percentuali sono intorno al 30% in Italia e del 40% in Turchia e Canada^{10,11} e le reazioni insorgono prevalentemente dopo cicli terapeutici ripetuti, in particolare durante l'ottavo ciclo¹². Il rischio è stimato in circa il 19,5% per ciclo di terapia ed è più alto in pazienti che ricevono infusioni settimanali rispetto a quelli che le praticano mensili. Non sono riportate in letteratura casi di allergia al cisplatino in età pediatrica¹³.

Le reazioni ai PS sono per la maggior parte mediate da meccanismi IgE mediati e insorgono solitamente dopo 30 minuti dalla somministrazione: non sono prevenibili con premedicazioni con antistaminici e steroidi¹. Orticaria e rash cutaneo al viso rappresentano le prime e più comuni manifestazioni cliniche di ipersensibilità a PS, riportate in più del 50% dei bambini, e possono rappresentare il preludio di manifestazioni più severe. Le reazioni di ipersensibilità ritardata ai PS variano da severe manifestazioni cutanee a reazioni lievi come esantemi maculo papulari¹⁴.

Le reazioni IgE mediate richiedono un periodo di sensibilizzazione, gli skin tests sono spesso positivi e la positività dei tests correla con il rischio di reazione durante procedure di desensibilizzazione. Purtroppo i tests cutanei per PS sono poco sensibili, verosimilmente per il basso peso molecolare dei PS che non sono immunogenici nella loro forma nativa¹¹.

Fattori di rischio per HSRs a PS sono i primi anni di vita¹², il sesso femminile¹⁵, la storia di ipersensibilità ad altri farmaci¹⁶. Non esiste invece correlazione con HRSs a carboplatino e pregressi interventi chirurgici, radioterapie o sede della neoplasia¹². Per il rischio di reazioni è più importante il numero di infusioni che la dose cumulativa, come dimostra il fatto che in bambini affetti da glioma di bassa malignità le

HSRs sono più frequenti in caso di infusioni settimanali rispetto alle mensili¹³. Per il carboplatino è dubbio se la dose giornaliera cumulativa > 650 mg possa rappresentare un fattore di rischio indipendente. Li Q et al hanno evidenziato una prevalenza dello stato atopico del 44% nei bambini con HSR a composti in platino, più alto rispetto alla popolazione generale che si attesta sul 20-30%. Altri fattori di rischio sono gli alti livelli sierici di lattico deidrogenasi all'inizio della chemioterapia e il precedente trattamento con farmaci della stessa famiglia dei composti in platino^{11,17}.

Nel sospetto di HRS da PS, la storia clinica è importante ma spesso non evocativa in quanto molti pazienti ricevono terapie polifarmacologiche. I patch test non sono raccomandati, la determinazione delle IgE specifiche (sIgE) e i tests cutanei (ST) possono invece essere utili. La sensibilità dei ST è del 100% per l'oxiplatino e il carboplatino e del 66% per il cisplatino¹⁸. Per una migliore sensibilità è consigliabile eseguire i tests cutanei 4-6 settimane dopo la reazione. Non c'è accordo sulle concentrazioni non irritanti richieste per i tests cutanei: alcuni usano il prodotto puro (10 mg/ml) altri usano la diluizione 1:100 (0,1 mg/ml). Sono comunque raccomandabili concentrazioni non superiori a 10 mg/ml per il carboplatino, a 1 mg/ml per il cisplatino e a 5 mg/ml per l'oxaliplatino. In caso di prick tests negativi i tests intradermici (IDR) dovrebbero essere praticati usando inizialmente basse concentrazioni con graduale aumento: per carboplatino cisplatino e oxaliplatino è consigliabile eseguire IDR a 0,5 mg/ml, 0,1 mg/ml e 1 mg/ml^{19,20}. Si ritiene probabile che la esecuzione di ST prima della sesta-ottava infusione di PS possa identificare pazienti a rischio di HRSs²¹. Esistono dati in letteratura che dimostrano come il test di attivazione di basofili (BAT) possa essere usato come *biomarker* per l'identificazione di pazienti ad alto rischio di reazione durante le procedure di desensibilizzazione²².

Come per altri chemioterapici la sospensione della terapia con PS può comportare l'uso di farmaci meno efficaci e questo può influenzare la prognosi. Per tale motivo stanno emergendo procedure di desensibilizzazione, in particolare di desensibilizzazione rapida (RDD), con protocolli a 8 o 12 step (Tab. II)¹². Nonostante tali procedure siano sicure e praticate in molti centri l'*International Society of Pediatric Oncology* ne scoraggia l'uso nel glioma di bassa malignità raccomandando farmaci alternativi¹⁵. Non sempre la sostituzione di carboplatino con un altro PS (es. cisplatino) può essere sicura per la possibilità di cross reazioni.

ASPARAGINASI

L'enzima asparaginasi (ASP) è usato nel trattamento della leucemia acuta linfoblastica pediatrica dagli anni '70 come componente essenziale dei regimi di induzione e consolidamento della remissione²³. Azione dell'enzima è l'inibizione della proliferazione delle cellule leucemiche attraverso la deplezione dell'asparagina, aminoacido essenziale per la sintesi di proteine e DNA. La deplezione di asparagina richiede un adeguato livello di attività di ASP, considerato terapeutico se superiore a 100 UI/L²⁴. Esistono tre preparazioni enzimatiche di derivazione batterica, una derivata dall'*Escherichia coli* (L-ASP), un'altra dall'*Erwinia chrysantemi* e una forma coniugata con polietilenglicole (PEG-ASP), formulazione più comunemente usata per la più lunga emivita e per la possibilità di somministrazione endovenosa²⁵.

La prevalenza delle reazioni allergiche ad ASP varia dal 6 al 43%, quella di anafilassi è intorno al 10% dei soggetti trattati²⁶. Le reazioni allergiche sono mediate dalla produzione di anticorpi che possono essere di tipo IgE (reazioni di tipo I di Gell e Coombs) o correlate all'attivazione del complemento mediata da immunocomplessi con IgG o IgM (reazioni di tipo III). Molti di questi anticorpi sono neutralizzanti per cui spesso determinano la riduzione della attività dell'enzima circolante²⁷. Le reazioni di ipersensibilità all'ASP associate alla assenza di attività enzimatica sierica misurabile sono definite inattivazione silenziosa^{27,28}.

Fattori di rischio sono legati alla formulazione del farmaco, fase del protocollo, dose, uso prolungato, intervallo tra le dosi, uso concomitante di altri chemioterapici^{27,29}. Un importante fattore di rischio sembra essere la presenza di anticorpi anti-ASP, il cui livello è più alto in soggetti che hanno presentato reazioni allergiche al farmaco. La frequenza della loro formazione si aggira intorno al 79% per gli adulti e il 70% per i bambini che hanno ricevuto ripetute somministrazioni di L-ASP³⁰. Spesso l'insorgenza di reazioni allergiche costringe al passaggio dalla L-ASP alla formulazione derivante dall'*Erwinia*: tuttavia la cross reattività tra le due isoforme è intorno al 40%³⁰⁻³². Reazioni di ipersensibilità alla PEG-ASP hanno una frequenza del 2% dopo una singola dose, del 50% se c'è storia di precedenti somministrazioni di L-ASP^{33,34}.

Differenze di rischio di ipersensibilità tra somministrazione endovenosa (EV) e intramuscolo (IM) non sono definite: alcuni Autori hanno

TABELLA II. Protocollo di desensibilizzazione per carboplatino EV.

Step	Soluzione A 1/100		Soluzione B 1/10		Soluzione C 1/1
1	2 ML/H	5	5 ML/H	9	10 ML/H
2	5 ML/H	6	10 ML/H	10	20 ML/H
3	10 ML/H	7	20 ML/H	11	40 ML/H
4	20 ML/H	8	40 ML/H	12	80 ML/H

Da Rodríguez Del Río et al., 2018¹², mod.

Step ogni 15 minuti, con eccezione della infusione finale, che continua fino alla dose finale (174 minuti), per una durata totale del trattamento di 5 ore e 39 minuti

riportato un rischio maggiore della somministrazione IM rispetto alla EV (23,5% vs 8,7%)³⁵, in altri studi non è emersa una differenza significativa³⁶. Le reazioni allergiche insorgono nel 98% dei pazienti entro 60 minuti dall'inizio dell'infusione EV, mentre nelle somministrazioni IM sono più ritardate³⁷.

Ci sono evidenze di una predisposizione genetica nelle reazioni di ipersensibilità ad ASP. È stata infatti rilevata una associazione con il gene CNOT3 presente sul cromosoma 9, che fa parte del CCR4-not complex, complesso di geni che regola l'espressione genica e la trasmissione di segnali intracellulari. L'inibizione del CNOT3 aumenta la trascrizione delle molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) di classe II e ha effetto regolatorio sui geni HLA con possibile azione favorente le reazioni di ipersensibilità alla PEG-ASP³⁸.

I test cutanei hanno limitata utilità nella diagnosi di allergia ad ASP per la alta incidenza di falsi positivi e di falsi negativi. Anche i tests di provocazione hanno limitato valore diagnostico in quanto risultano frequentemente falsamente negativi⁸. Il dosaggio di anticorpi anti ASP e dei livelli di asparagina sierica non sono indicati al di fuori di un contesto di sperimentazione clinica. Risulta invece utile la valutazione dell'attività dell'ASP, che viene eseguita mediante l'uso di una reazione con indooxina. Nelle reazioni di grado 1 è opportuno monitorare i livelli sierici di ASP entro 7 giorni dalla reazione, mentre in quelle di grado da 2 a 4 è consigliabile cambiare direttamente la preparazione di ASP senza controllarne i livelli³⁹. È sconsigliato usare la stessa for-

mulazione che ha causato l'ipersensibilità clinica per prevenire l'inattivazione silenziosa dell'ASP da parte degli anticorpi IgG e IgM indotti dalla reazione allergica, cosa che può causare la inefficacia del trattamento³⁹. Sono stati proposti diversi protocolli di desensibilizzazione nella ipersensibilità all'ASP (Tabb. III, IV)⁴⁰⁻⁴⁴.

METOTREXATO

Metotrexato (MTX) è un antimetabolita dell'acido folico⁴ e viene utilizzato come antineoplastico, nel trattamento dell'artrite reumatoide e di gravi forme di dermatite atopica e psoriasi⁴⁵. I principali effetti collaterali del MTX includono mucosite, inibizione dell'emopoiesi, nefrotossicità, epatotossicità, neurotossicità e tossicità polmonare⁴⁶. Le reazioni da ipersensibilità al MTX sono riportate prevalentemente in adulti, meno frequentemente in età pediatrica^{45,47}. In una recente casistica retrospettiva pubblicata nel 2017 da un gruppo di ricercatori di Boston, sono stati individuati solo sette bambini con ipersensibilità ad alte dosi di MTX in 13 anni di follow up⁴⁷.

Il meccanismo patogenetico nella maggioranza delle reazioni allergiche al MTX è la reazione IgE mediata anche se altri meccanismi immunologici possono essere coinvolti⁴. Clinicamente le reazioni sono caratterizzate da orticaria-angioedema, rush cutaneo, dolore addominale, broncospasmo, dispnea e ipotensione; le reazioni gravi sono poco frequenti e riportate in meno dell'1% dei casi⁴. Generalmente il

TABELLA III. Protocollo di desensibilizzazione per peg asparaginasi EV.

Step	Soluzione	Concentrazioni (units/ml)	Tempo (minuti) (incrementi di dose ogni 15 minuti)	Rate (ml/hr)	Volume infused (ml)	Cumulative dose (units)
1	A	0,29	0	1	0,25	0,073
2	A	0,29	15	2	0,5	0,218
3	A	0,29	30	4	1	0,508
4	A	0,29	45	8	2	1,088
5	B	2,9	60	2	0,05	2,538
6	B	2,9	75	4	1	5,438
7	B	2,9	90	8	2	11,238
8	B	2,9	105	15	3,75	22,113
9	C	29	120	3	0,75	43,863
10	C	29	135	6	1,5	87,363
11	C	29	150	12	3	174,363
12	C	29	165	25	6,25	355,613
13	C	29	A partire da 180 minutifino a completamento	50	87,75	2900,363

Da Verma et al., 2019⁴⁰, mod.

(2900 unità, esempio di dose per un paziente di Sc 1,16 m²). Soluzione C è preparata diluendo la dose totale in 100 mL di Sol fisiologica. Prendere 1 mL di soluzione C, aggiungere 9 mL di so fisiologica per preparare la soluzione B, quindi prendere 1mL di soluzione B, aggiungere 9 mL di sol fisiologica per preparare la soluzione A.

TABELLA IV. Protocollo di desensibilizzazione per L- asparaginasi EV.

Step	Dose totale di L-asparaginase
1	0,1%
2	1%
3	5%
4	10%
5	84%

Da Akbayram et al., 2010⁴¹, mod.

La dose totale di L-asparaginasi è considerata 10000 UI/m². Ogni step dura 14 ore.

quadro clinico insorge durante o immediatamente dopo l'infusione del farmaco^{45,47,48}.

I test diagnostici utili in caso di sospetta reazione allergica al MTX sono i test cutanei ed il test di provocazione⁴⁷. I test cutanei rappresentano il primo step, il test di provocazione viene eseguito quando i test cutanei sono negativi e la reazione clinica riportata è di grado lieve⁴⁷. È indicato effettuare i test cutanei ad almeno quattro settimane dalla reazione, per ridurre il rischio di falsi negativi⁴⁹. Per l'esecuzione dei prick test la concentrazione di MTX consigliata è di 10 mg/ml, per le intradermoreazioni è utile l'esecuzione a concentrazioni crescenti partendo da 0,1 mg/ml seguiti da 1 mg/ml e 10 mg/ml⁴⁹; non esistono comunque dati concordi sul potere diagnostico dei test cutanei⁴⁷.

In corso di sospetta reazione da ipersensibilità acuta al MTX può essere utile il dosaggio della triptasi sierica, in quanto il riscontro di un valore elevato entro 1-3 ore dalla reazione indica degranulazione mastocitaria. Il livello di triptasi sierica è considerato elevato se l'incremento è superiore a 11,4 µg/L rispetto al valore basale, che va sempre determinato a distanza di tempo dalla reazione acuta per escludere quadri di mastocitosi^{49,50}. È stato recentemente proposto l'uso del seguente algoritmo: livello di triptasi in fase acuta significativa se superiore a 2 + 1,2 + livello della triptasi basale (in µg/L)⁵¹.

In caso di negatività dei test cutanei e di reazione lieve l'iter diagnostico prosegue con il test di provocazione (*graded challenge*)^{47,52}, procedura diagnostica in cui si effettua la somministrazione di dosi crescenti del farmaco sotto osservazione medica. Il numero delle dosi e la quantità di farmaco somministrato ad ogni step devono essere tali da non indurre desensibilizzazione/tolleranza^{47,53}. Infatti il *graded challenge* è uno strumento diagnostico mentre la desensibilizzazione è una metodica terapeutica in pazienti con diagnosi accertata di allergia al farmaco. L'assenza di sintomi e segni clinici durante il *graded challenge* esclude l'ipersensibilità⁵¹. In letteratura sono proposti vari schemi per il *graded challenge* ma in generale il principio base risiede nella iniziale somministrazione di una piccola frazione della dose terapeutica che viene progressivamente incrementata fino ad un massimo di 4 steps in assenza di reazioni avverse.

Il protocollo utilizzato al Boston Children's Hospital inizia con la somministrazione di 1/100 della dose seguito da 1/10 della dose e suc-

cessivamente da 9/10 della dose terapeutica somministrati ogni 30', con le modalità di infusione raccomandate per quel chemioterapico o anticorpo monoclonale⁵¹. MacGinnitie e coll.⁵² hanno proposto uno schema di *graded challenge* per MTX basato su dosi crescenti effettuandolo per un giorno a settimana per tre settimane consecutive con raggiungimento della dose totale per il paziente.

In caso di positività dei test cutanei e/o di reazione severa può essere considerata la desensibilizzazione, particolarmente quando non esistono valide alternative terapeutiche al MTX⁴⁵ che si effettua somministrando dosi crescenti del farmaco in un breve periodo di tempo (da alcune ore a pochi giorni) finché la dose terapeutica totale non è raggiunta e tollerata. Tale procedura induce uno stato di tolleranza temporaneo che viene mantenuto solo continuando la somministrazione del farmaco; per questo motivo la procedura va ripetuta all'inizio di ogni nuovo ciclo di terapia^{47,53}.

La possibilità di reazioni durante la desensibilizzazione ha indotto a consigliare una premedicazione (combinazioni diverse di antistaminici e cortisonici) soprattutto in pazienti con anamnesi di reazioni gravi^{51,54}, con schemi che variano a seconda della storia clinica del paziente e/o delle preferenze del medico (Tab. V)^{47,51}. Va sottolineato che la premedicazione può prevenire la comparsa di reazioni avverse lievi o moderate ma non l'anafilassi⁵⁴. Molti centri suggeriscono di effettuare le desensibilizzazioni presso Reparti di Terapia Intensiva per la necessità di uno stretto monitoraggio, ma i dati della letteratura⁴⁸ indicano che la maggioranza dei pazienti non presentano reazioni avverse di particolare gravità, spesso sono solo cutanee e facilmente gestibili interrompendo la desensibilizzazione e somministrando antistaminici. Tuttavia in età pediatrica, per la mancanza di ampie casistiche e la minor capacità di comunicare i sintomi si suggerisce un atteggiamento prudentiale⁵¹.

I protocolli di desensibilizzazione prevedono inizialmente un dosaggio molto basso (variabile da una diluizione di 1:100 a 1:1000) con graduale aumento fino al raggiungimento della dose completa⁵¹. Lee e coll. hanno dimostrato l'efficacia di una rapida desensibilizzazione (RDD) utilizzando diverse soluzioni in vari passaggi somministrati in circa 6 ore con un antistaminico come premedicazione⁵⁵. Successivamente questo protocollo basato sull'utilizzo di 3 soluzioni con 12 incrementi successivi è stato applicato ad una casistica più ampia di pazienti dimostrando la sua estensibilità a più farmaci^{50,51}. Lo schema a 12 step si è dimostrato efficace e sicuro nella risomministrazione di MTX ed è diventato protocollo standard in vari centri^{50,54}. Questo protocollo è stato inoltre recentemente applicato per il MTX in una ristretta casistica pediatrica⁴⁷ in alternativa a protocolli più lunghi descritti in case report in letteratura sia per pazienti adulti che pediatrici, dimostrando efficacia e buona tollerabilità^{47,56,57}.

In pazienti con sospetta ipersensibilità a MTX è quindi importante inizialmente valutare la storia clinica e la disponibilità di terapie alternative efficaci. In caso di sospetta reazione allergica in mancanza di terapie alternative efficaci si suggerisce di effettuare test cutanei e successivamente il *graded challenge*. In caso di reazione severa o di test cutanei positivi e in mancanza di efficace alternativa terapeutica si deciderà se avviare una desensibilizzazione⁴⁵.

TABELLA V. Protocollo per desensibilizzazione a metotrexate EV.

Soluzione	Volume totale (ml)	Dose di farmaco per sacca (mg)	Concentrazione (mg/ml)
1	250	169.600	0.678
2	250	1696.000	6.784
3	250	16826.525	67.306

Step	Soluzione	Concentrazione (ml/l)	Dose (mg/kg/h)	Tempo	Dose per step (mg/m ²)	Dose cumulativa (mg/m ²)
1	1	2	0,015	15	0,1615	0,1615
2	1	5	0,037	15	0,4038	0,5653
3	1	10	0,074	15	0,8076	1,3729
4	1	20	0,149	15	1,6152	2,9881
5	2	5	0,372	15	4,0381	7,0262
6	2	10	0,743	15	8,0762	15,1024
7	2	20	1,486	15	16,1524	31,2548
8	2	40	2,972	15	32,3048	63,5596
9	3	10	7,372	15	80,1263	143,6859
10	3	20	14,744	15	160,2526	303,9385
11	3	40	29,488	15	320,5052	624,4437
12	3	80	58,976	174,3	7451,7467	8076,1904

Da Dilley et al., 2017⁴⁷, mod.La dose totale di methotrexate è considerata 16960 (8076 mg/m²).

ALTRI CHEMIOTERAPICI

Taxani

Il paclitaxel (Taxol) è un chemioterapico utilizzato nel trattamento di diverse patologie oncologiche come tumori ovarici, della mammella, del polmone a piccole cellule ed in oncologia pediatrica nelle recidive dei sarcomi dell'osso. Tra i principali effetti avversi della somministrazione del paclitaxel ci sono le reazioni di ipersensibilità che possono presentarsi fino al 30% dei casi⁵, solitamente dopo la prima o seconda somministrazione; questo suggerisce la possibilità di reazioni pseudo allergiche, legate alla diretta attivazione dei basofili. Inoltre bisogna sottolineare che nei meccanismi di ipersensibilità può essere coinvolto anche il solvente contenuto nel farmaco, Cremophor EL⁵⁸, che rende solubili i taxani. Dal punto di vista clinico le reazioni sono solitamente moderate⁵⁵, il paziente può presentare orticaria, rash cutaneo, dispnea, ipotensione. Più recentemente è stato ipotizzato anche un meccanismo IgE-mediato, alla luce della positività di skin test eseguiti con paclitaxel (1 mg/ml per i prick test e fino a 0,01 mg/ml per l'intradermoreazione, da eseguire a distanza di almeno due settimane dalla reazione)⁵⁹. Questo sottogruppo di pazienti solitamente presenta reazioni immediate più severe e *flushing*. Inoltre l'atopia sembra essere un fattore di

rischio per le reazioni immediate di ipersensibilità a taxani ed aumenta il rischio di ricorrenza dopo riesposizione al farmaco⁵⁹. In diversi schemi terapeutici il paclitaxel viene somministrato insieme al carboplatino, quindi può essere complesso identificare il farmaco *trigger*. A tal proposito è utile ricordare che il paclitaxel dà solitamente reazione dopo la prima-seconda somministrazione, i sintomi si presentano dopo pochi minuti dall'inizio dell'infusione, sono di grado moderato e regrediscono dopo l'interruzione del farmaco. Inoltre, la premedicazione è efficace nel prevenire tali reazioni. Le reazioni di ipersensibilità da carboplatino invece si manifestano dopo ripetute somministrazioni del farmaco, sono solitamente di grado moderato-severo, possono comparire da qualche minuto fino a 48 ore dall'assunzione del farmaco e regrediscono più lentamente¹⁵. Gli schemi di premedicazione con difenidramina e ranitidina 30'-60' prima dell'infusione dei taxani e desametasone 12 e 6 ore prima riducono la percentuale di reazioni di ipersensibilità da taxani (fino al 2-4%)⁶⁰; tuttavia una percentuale di pazienti continua a presentare reazioni di ipersensibilità, e in questi casi può essere utilizzato uno schema di desensibilizzazione in 12 step^{50,61} che permette di proseguire il trattamento chemioterapico. Dopo una reazione di ipersensibilità a taxani, la decisione di riesporre il paziente con challenge o desensibilizzazione, va valutata in base alla gravità della reazione ed al risultato degli skin test^{62,63}.

Epipodofillotossine (Etoposide VP16)

L'etoposide è un derivato delle podofilline che agisce come chemioterapico inibendo la mitosi. È utilizzato nel trattamento di diversi tumori pediatrici come neuroblastoma, linfomi, leucemia mieloide, tumori ossei e cerebrali. Le reazioni da ipersensibilità da etoposide sembrano correlate con un elevato numero di somministrazioni, un'elevata velocità di infusione e una maggiore concentrazione del farmaco; anche se non tutti i dati in letteratura concordano a riguardo⁶⁴. L'etoposide fosfato è un farmaco più recente che una volta somministrato per via parenterale viene metabolizzato in etoposide. Come segnalato in letteratura, entrambi i farmaci possono dare reazioni di ipersensibilità, ma meccanismi immunopatologici ad oggi non sono del tutto noti. I dati sull'incidenza delle reazioni da ipersensibilità da etoposide mostrano una maggiore frequenza in età pediatrica rispetto all'adulto (fino al 51% dei casi)⁶⁵. Un recente studio di Stockton et al. su 246 bambini, ha evidenziato un'incidenza di reazioni di ipersensibilità da etoposide pari al 27% mentre per l'etoposide fosfato l'incidenza era pari al 9,3%⁶⁴. Il polisorbato 80 è un tensioattivo presente nell'etoposide, ma non nell'etoposide fosfato e sembra essere correlato con una maggiore incidenza di reazioni di ipersensibilità⁶⁵. Le concentrazioni dei test in vivo non sono validate per l'etoposide in età pediatrica; vi sono comunque *case report* in letteratura di anafilassi da etoposide indagati tramite SPT (diluizione 1:1000) e IDR (diluizione 1:100-1:1000)⁶⁶. In caso di ipersensibilità da etoposide, una valida alternativa è la sostituzione del farmaco con l'etoposide fosfato. Bisogna tuttavia ricordare che in una piccola percentuale di casi, è possibile una cross reattività tra etoposide ed etoposide fosfato⁶⁷. In questi casi, o se l'etoposide fosfato non fosse disponibile, i pazienti con reazione da ipersensibilità da etoposide possono essere sottoposti ad un protocollo di desensibilizzazione con buoni risultati^{68,69,70}.

Antracicline

Le antracicline vengono spesso utilizzate nel trattamento dei tumori infantili, le reazioni di ipersensibilità verso questa categoria di chemioterapici è rara. Le manifestazioni cliniche da ipersensibilità verso doxorubicina e la sua forma liposomiale possono presentarsi anche dopo la prima somministrazione e comprendono *flushing*, manifestazioni cutanee, dispnea, dolore toracico ed ipotensione⁵⁰. Gli skin test non vengono utilizzati nella diagnostica delle reazioni allergiche per la tossicità cutanea (fino alla necrosi) correlata all'uso di questa classe di farmaci. Nel prevenire le reazioni di ipersensibilità, la premedicazione è spesso inefficace mentre l'infusione lenta del farmaco, specialmente nella formulazione PEG liposomiale, può risultare utile⁷¹. In caso di ipersensibilità verso la doxorubicina e la doxorubicina liposomiale è possibile applicare un protocollo di desensibilizzazione in 12 *step* che permette di risomministrare il farmaco, come suggerito da diversi studi in letteratura¹⁹.

Alcaloidi della vinca

Le reazioni di ipersensibilità alla vincristina sono rare in età pediatrica. Gli skin test con non vengono eseguiti per il rischio di reazioni cutanee irritanti. In caso di reazioni di ipersensibilità la letteratura riporta casi di pazienti sottoposti a desensibilizzazione con buoni risultati⁷².

Procarbazina

La procarbazina è un chemioterapico orale utilizzato nei tumori cerebrali, nei linfomi Hodgkin e non Hodgkin, nei tumori polmonari. Le reazioni di ipersensibilità verso la procarbazina possono essere di tipo I, III e IV. L'incidenza di tali reazioni varia dal 6% al 18% e sembra aumentata nei pazienti con tumore cerebrale in terapia con anticonvulsivanti⁴. Gli skin test con procarbazina possono essere eseguiti ma il loro valore diagnostico e predittivo rimane dubbio¹. Le reazioni di ipersensibilità da procarbazina non sono prevedibili e quando si manifestano il farmaco viene spesso interrotto³.

CONCLUSIONI

L'uso di procedure di desensibilizzazione rappresenta spesso un presidio irrinunciabile in bambini che hanno presentato una reazione allergica a un chemioterapico, associata o meno a premedicazione. Per alcuni chemioterapici la diagnostica allergologica con i tests cutanei con il farmaco sospetto e il test di provocazione costituiscono un ausilio fondamentale per la diagnostica a chemioterapici e per valutare i rischi legati alla desensibilizzazione. L'oncologo deve poter disporre della collaborazione dell'allergologo sia per valutare i fattori di rischio di reazioni allergiche che per scegliere la procedura più sicura per ogni singolo caso. Un approccio proposto al paziente oncologico con sospetta reazione allergica a chemioterapici è schematizzato in Figura 1⁵¹.

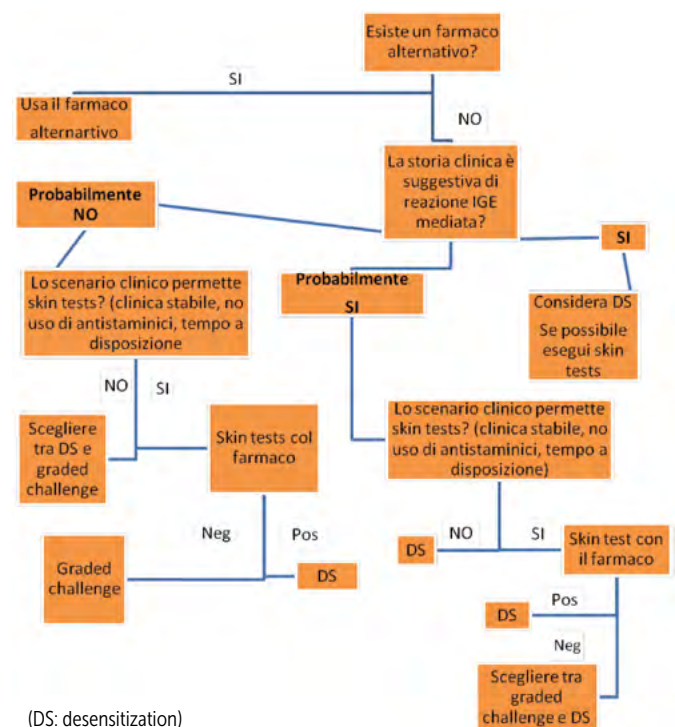


FIGURA 1. Algoritmo diagnostico per reazioni di ipersensibilità a chemioterapici (da Garvey et al., 2019⁵¹, mod.).

Bibliografia

- 1 Cernadas JR. Reactions to cytostatic agents in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2017;17:255-61.
- 2 Johansson S, Hourihane J, Bosquet J, et al. A revised nomenclature for allergy: an EEACI position statement from the EEACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813-24.
- 3 Pagano M. The complex clinical picture of presumable allergic side effects to cytostatic drugs: symptoms, pathomechanism, reexposure and desensitization. *Med Clin North Am* 2010;94:835-52.
- 4 Ruggiero A, Triarco S, Trombatore G et al. Incidence, clinical features and management of hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs in children with cancer. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1739-46.
- 5 Hunter D, Milton R, Perry KM. Asthma caused by the complex salts of platinum. *Br J Ind Med* 1945;2:92.
- 6 Raymond E, Faivre S, Woynarowski JM, et al. Oxaliplatin: mechanism of action and antineoplastic activity. *Semin Oncol* 1998;25(Suppl 5):4-12.
- 7 Kelland L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 2007;7:573-84.
- 8 Ruggiero A, Trombatore G, Triarico S, et al. Platinum compounds in children with cancer: toxicity and clinical management. *Anti Cancer Drugs* 2013;24:1007-19.
- 9 Monneret C. Platinum anticancer drugs. From serendipity to rational design. *Ann Pharm Fr* 2011;69:286-95.
- 10 Markman M, Kennedy A, Webster K, et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. *J Clin Oncol* 1999;17:1141-5.
- 11 Caiado J, Castells M. Presentation and diagnosis of hypersensitivity to platinum drugs. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15:15.
- 12 Rodríguez Del Río P, Andi6n M, Ruano D, et al. Initial experience with carboplatin desensitization: a case series in a paediatric hospital. *Pediatr Allergy Immunol* 2018;29:111-5.
- 13 Yu DY, Dahl GV, Shames RS, et al. Weekly dosing of carboplatin increases risk of allergy in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23:349-52.
- 14 Robinson JB, Singh D, Bodurka- Bevers DC, et al. Hypersensitivity reactions and the utility of oral and intravenous desensitization in patients with gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2001;82:550-8.
- 15 Lafay-Cousin L, Sung L, Carret AS, et al. Carboplatin hypersensitivity reaction in pediatric patients with low-grade glioma: a canadian pediatric brain tumor consortium experience. *Cancer* 2008;112:892-9.
- 16 Ruggiero A, Rizzo DM, Mastrangelo S, et al. Interactions between antiepileptic and chemiotherapeutic drugs in children with brain tumors: is it time to change treatment? *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:193-8.
- 17 Pasteur J, Favier L, Pernot C, et al. Low cross-reactivity between cisplatin and other platinum salts. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1894-900.
- 18 Pradelli J, Verdoire P, Boutros J, et al. Allergy evaluation of hypersensitivity to platinum salts and taxanes: a six-year experience. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020 pii: S2213-2198(19)31066-9.
- 19 Giavina-Bianchi P, Patil SU, Banerji A. Immediate hypersensitivity reaction to chemotherapeutic agents. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:593-9.
- 20 Masse MS, Caimmi D, Demoly P. A delayed reaction to oxaliplatin. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22:372-3.
- 21 Caiado J, Venemalm L, Pereira-Santos MC, et al. Carboplatin, oxaliplatin, and cisplatin specific IgE: cross-reactivity and value in the diagnosis of carboplatin and oxaliplatin allergy. *J Allergy Clin Immunol in Practice* 2013;1:494-500.
- 22 Otani IM, Wong J, Banerji A. Platinum chemotherapy hypersensitivity: prevalence and management. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017;37:663-77.
- 23 Pieters R, Hunger SP, Boos J, et al. L-Asparaginase treatment in acute lymphoblastic leukemia: a focus on Erwinia asparaginase. *Cancer* 2011;117:238-49.
- 24 W6rthwein G, Lanvers-Kaminsky C, Hempel G, et al. Population pharmacokinetics to model the time-varying clearance of the PEGylated asparaginase Oncaspar® in children with acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2017;42:955-63.
- 25 Van der Sluis IM, Vrooman IM, Pieters R, et al. Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation. *Haematologica* 2016;101:279-85.
- 26 Soyer OU, Aytac S, Tuncer A, et al. Alternative algorithm for L-asparaginase allergy in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:895-9.
- 27 Asselin B. Immunology of infusion reactions in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia. *Future Oncology* 2016;12:1609-21.
- 28 Kloos RQH, Pieters R, Escherich G, et al. Allergic-like reactions to asparaginase: atypical allergies without asparaginase inactivation. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63:1928-34.
- 29 Burke MJ. How to manage asparaginase hypersensitivity in acute lymphoblastic leukemia. *Future Oncol* 2014;10:2615-27.
- 30 Shinnik S, Browning ML, Koontz SE. Managing hypersensitivity to asparaginase in pediatrics, adolescents and adults. *J Ped Oncology Nursing* 2015;20:1-15.
- 31 Armstrong JK, Hempel G, Koling S, et al. Antibody against polyethylene glycol adversely affects PEG-asparaginase therapy in acute lymphoblastic leukemia patients. *Cancer* 2007;110:103-11.
- 32 Tong WH, Van der Sluis IM, Alleman CJ, et al. Cost-analysis of treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia with asparaginase preparations: the impact of expensive chemotherapy. *Haematologica* 2013;98:753-9.
- 33 Wenande E, Garvey LH. Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: a review. *Clin Exp Allergy* 2016;46:907-22.
- 34 Liu Y, Smith CA, Panetta JC, et al. Antibodies predict peg asparaginase allergic reactions and failure of rechallenge. *J Clin Oncol* 2019;37:2051-61.
- 35 Hasan H, Shaikh OM, Rassekh SR, et al. Comparison of hypersensitivity rates to intravenous and intramuscular PEG-asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis and systematic review. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64:81-8.
- 36 Dholaria HG. Comment on: Comparison of hypersensitivity rates to intravenous and intramuscular PEG-asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis and systematic review. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65:e2705.
- 37 Browne EK, Moore C, Sykes A, et al. Clinical characteristics of intravenous PEG-asparaginase hypersensitivity reactions in patients undergoing treatment for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Oncol Nurs* 2018;35:103-9.
- 38 H6jfeldt SG, Wholters BO, Tulstrup M, et al. Genetic predisposition to PEG-asparaginase hypersensitivity in children treated according to NOPHO ALL2008. *2018 British J Haematol* 2019;184:405-17.

- 39 Van der Sluis IM, Vrooman LM, Pieters R, et al. Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation, *Haematologica* 2016;101:279-85.
- 40 Verma A, Chen K, Bender C, et al. PEGylated E. coli asparaginase desensitization: an effective and feasible option for pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia who have developed hypersensitivity to pegaspargase in the absence of asparaginase Erwinia chrysanthemi availability. *Pediatr Hematol Oncol* 2019;36:277-86.
- 41 Akbayram S, Doğan M, Akgün C, et al. A desensitization protocol in children with L-asparaginase hypersensitivity. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:187-91.
- 42 Le Bras MH, Saccente SL, Saylor RL, et al. Modified desensitization protocol using two formulations of L-asparaginase in a pediatric patient with recurrent acute lymphoblastic leukemia. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:S230.
- 43 Keith JA, Farooki S, Fulbright JM, et al. Desensitization to peg-aspargase in children with acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2019;e28021.
- 44 Pui CH, Liu Y, Relling MV. How to solve the problem of hypersensitivity to asparaginase? *Pediatr Blood Cancer* 2018;65:e26884.
- 45 Sajith M, Pawar A, Bafna V, et al. Case report on hypersensitivity to methotrexate infusion in a pediatric acute lymphoblastic leukemia patient. *J Oncol Pharm Pract* 2020;26:462-4.
- 46 Howard SC, Mc Cormick J, Pui CH, et al. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate. *Oncologist* 2016;21:1472-82.
- 47 Dilley MA, Lee JP, Broyles AD. Methotrexate hypersensitivity reactions in pediatrics: evaluation and management. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64:e26306.
- 48 Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:371-6.
- 49 Hsu Blatman KS, Castells MC. Desensitization for chemotherapy and monoclonal antibodies: indication and outcomes. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14:453.
- 50 Hong DI, Dioun AF. Indication protocols and outcomes of drug desensitization for chemotherapy and monoclonal antibodies in adults and children. *JACI Pract* 2014;2:13-9.
- 51 Garvey LH, Ebo DG, Mertes PM, et al. An EAACI Position Paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Allergy* 2019;10:1872-84.
- 52 MacGinnitie AJ, Walensky LD, Turvey SE, et al. Management of an anaphylactoid reaction to methotrexate with a stepwise graded challenge. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:409-11.
- 53 Cernadas JR, Brockow K, Romano A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity: a consensus statement. *Allergy* 2010;65: 57-66.
- 54 Castells Guitart MC. Rapid drug desensitization for hypersensitivity reaction to chemotherapy and monoclonal antibodies in the 21st century. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24:72-9.
- 55 Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Rapid inpatients/outpatients desensitization for chemotherapy hypersensitivity: standard protocol effective in 57 patients for 255 courses. *Gynecol Oncol* 2005;99:393-9.
- 56 Oulgo-Erroz J, Maneiro-Freire M, Bouzon-Alejandro M, et al. Anaphylactoid reaction to high-dose methotrexate and successful desensitization. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55:557-9.
- 57 Fernando SL. Successful desensitization to low-dose methotrexate. *Rheumatology* 2013;52:2305-6.
- 58 Weiszhar Z, Czucz J, Revesz C, et al. Complement activation by polyethoxylated pharmaceutical surfactants: cremophor-EL, tween-80 and tween-20. *Eur J Pharm Sci* 2012;45:492-8.
- 59 Picard M, Pur L, Caiado J, et al. Risk stratification and skin testing to guide reexposure in taxane-induced hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1154-64.
- 60 Ratanajarusiri T, Sriuranpong V, Sitthideatphaiboon P, et al. A difference in the incidences of hypersensitivity reactions to original and generic taxanes. *Chemotherapy* 2017;62:134-9.
- 61 Feldweg AM, Lee CW, Matulonis UA, et al. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to paclitaxel and docetaxel: a new standard protocol used in 77 successful treatments. *Gynecol Oncol* 2005;96:824-9.
- 62 Picard M. Management of hypersensitivity reactions to taxanes. *Immunol Allergy Clin N Am* 2017;37:679-93.
- 63 Picard M, Castells MC. Re-visiting hypersensitivity reactions to taxanes: a comprehensive review. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2015;49:177-91.
- 64 Stockton WM, Nguyen T, Zhang L, et al. Etoposide and etoposide phosphate hypersensitivity in children: incidence, risk factors and prevention strategies. *J Oncol Pharm Practice* 2019;18:1078155219858390.
- 65 Kellie SJ, Crist WM, Pui CH, et al. Hypersensitivity reactions to epipodophyllotoxins in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1991;67:1070-5.
- 66 Babaie D, Shamsian BS, Momtazmanesh N, et al. Rapid desensitization for hypersensitivity reaction to chemotherapeutic drugs; a case series. *Iran J Pharm Res* 2019;18:1047-51.
- 67 Sambasivan K, Mahmoud S, Kokache A, et al. Hypersensitivity reactions to etoposide phosphate. *J Oncol Pharm Pract* 2014;20:158-60.
- 68 Polistena P, Tran Q, Cirillo M, et al. Etoposide phosphate hypersensitivity overcome using a desensitization programme enabling optimal therapy for relapsed Hodgkin lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2017;52:455-6.
- 69 Garcia Escallon S, Muniyappa PK, Subramanian S. Successful rapid desensitization to intravenous etoposide using a 14-step protocol. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:627-8.
- 70 Kulhas Celik I, Guvenir H, Buyuktiryaki B, et al. Successful desensitization to etoposide in a preschool pediatric patient. *Investig Allergol Clin Immunol* 2018;28: 363-4.
- 71 Chan A, Shih V, Tham Chee K. Liposomal doxorubicin-associated acute hypersensitivity despite appropriate preventive measures. *J Oncol Pharm Pract* 2007;13:105-7.
- 72 Visitsunthorn N, Utsawapreechawong W, Pacharn P, et al. Immediate type hypersensitivity to chemotherapeutic agents in pediatric patients. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2009;27:191-7.

Peculiarità della tosse cronica in età pediatrica

Ahmad Kantar, Manuela Seminara

Centro Pediatrico dell'Asma e della Tosse, Istituti Ospedalieri Bergamaschi, Ponte San Pietro (BG)

Focus on

ABSTRACT

Negli ultimi anni, sono state acquisite importanti conoscenze sulla neurofisiologia del riflesso della tosse e sono state introdotte nuove entità eziologiche. In particolare, sono state ampiamente studiate l'ipersensibilità alla tosse negli adulti e la bronchite batterica protratta (BBP) nei bambini e si sono evidenziate differenze tra la tosse cronica in questi. In età pediatrica, le cause maggiori di tosse sono rappresentate dalla tosse post-infettiva, dalle bronchiectasie, dalla broncomalacia, dalla BBP e dall'asma. Tuttavia, nell'adolescenza le cause più frequenti di tosse si avvicinano a quelle più comuni nell'adulto, cioè reflusso gastroesofageo, asma e flogosi delle alte vie aeree. Tali differenze sono dovute ai cambiamenti che si verificano nell'età evolutiva nelle vie respiratorie, nel sistema immunitario e nel sistema nervoso.

Nuove conoscenze sugli aspetti nervosi della tosse hanno rivelato una complessa rete di interazioni che scatenano il riflesso della tosse. L'effetto dell'infiammazione sull'elaborazione nervosa della tosse si verifica in più siti periferici e centrali all'interno del sistema nervoso. Esistono prove del fatto che l'interazione neuroimmune diretta o indiretta induce una complessa risposta che può essere modificata dai mediatori rilasciati dai neuroni sensoriali o parasimpatici e viceversa. In età pediatrica, il tratto respiratorio ed il sistema nervoso subiscono processi di maturazione anatomica e fisiologica che producono i circuiti nervosi della tosse. Alterazioni provocate da situazioni patologiche, noxae patogene, infezioni e infiammazioni nel periodo dello sviluppo possono portare a modifiche irreversibili o persistenti, che possono spiegare perché pazienti adulti, oltre a esprimere alta sensibilità alla tosse, restano resistenti alle terapie specifiche per la patologia sottostante

KEY WORDS: riflesso della tosse, neuroimmune, circuiti nervosi, bambini, adulti

INTRODUZIONE

La tosse è un complesso fenomeno respiratorio che si verifica in seguito all'attivazione del riflesso della tosse. La base evolutiva per l'attivazione di questo riflesso è quella di prevenire gli effetti dannosi dell'aspirazione del contenuto gastrico nei polmoni per proteggere le vie respiratorie da irritanti e infezioni¹. Durante questo fenomeno neuromuscolare sono coinvolti diversi muscoli respiratori ed extra-respiratori e sono attivati molti circuiti nervosi periferici e centrali del riflesso della tosse². Negli ultimi 15 anni si è assistito ad un interesse crescente della ricerca clinica e di base sulla tosse; ciò ha permesso di arrivare a

nuove conoscenze nella sua neurofisiologia della tosse, facendo emergere nuove entità cliniche³⁻⁵. Inoltre, degli studi hanno evidenziato anche delle differenze sul piano fisiopatologico tra la tosse cronica del bambino e dell'adulto^{6,7}.

Tuttavia, le risposte motorie del riflesso della tosse sono sempre stereotipate e si verificano attraverso eventi respiratori sequenziali coordinati ed orchestrati da una complessa rete neuromuscolare indipendentemente dal tipo di stimolo che le scatena. La descrizione del riflesso della tosse come un circuito costituito da una via afferente con i recettori della tosse, da una via di elaborazione cen-

CORRISPONDENZA

A. Kantar

kantar@centropediatricotosse.com

Come citare questo articolo: Kantar A, Seminara M. Peculiarità della tosse cronica in età pediatrica. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2020;34(02):24-30.

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



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>

trale e da una via efferente, è imperfetta ed eccessivamente semplificativa. Il riflesso della tosse può essere attivato o disattivato durante condizioni patologiche. Studi recenti hanno dimostrato che i *trigger* periferici per la tosse possono coinvolgere uno o più sottogruppi di nervi afferenti delle vie aeree⁸. È stato anche suggerito che i distinti fenotipi dei nervi afferenti nodosi e giugulari, che presentano diverse proiezioni periferiche e centrali a livello del tronco encefalico e della corteccia cerebrale, non sono coinvolti uniformemente nel riflesso della tosse^{8,9}. Questo aspetto innovativo del riflesso della tosse suggerisce la presenza di una rete molto complessa che determina la tosse. Altri studi recenti hanno inoltre dimostrato che i nervi afferenti del riflesso della tosse non solo trasportano i segnali indotti da uno stimolo ma generano anche una complessa risposta locale e a distanza⁸. Sebbene siamo in una fase iniziale di comprensione di questi meccanismi di risposte periferiche e centrali, vi è una crescente evidenza scientifica che la produzione di fattori neurotrofici durante un'infezione virale e un'infiammazione porta a vari cambiamenti nelle strutture nervose, tra cui la modulazione dell'espressione genica nei gangli vagali distali e cambiamenti fenotipici nei nervi afferenti⁹. Evidenze scientifiche indicano che l'interazione neuroimmunitaria, diretta o indiretta, determina una complessa risposta, che può essere alterata da vari mediatori rilasciati da neuroni sensitivi o parasimpatici e viceversa¹⁰. Studi recenti hanno dimostrato l'effetto dell'infiammazione sull'elaborazione neurale della tosse: non coinvolge solo le terminazioni sensitive broncopulmonari, ma più sedi periferiche e centrali del sistema nervoso¹¹. Tutte queste osservazioni spiegano perché molti pazienti adulti, oltre ad esprimere un'alta sensibilità alla tosse, rimangono refrattari a terapie specifiche per la malattia.

DIFFERENZE TRA LA TOSSE CRONICA NEL BAMBINO E NELL'ADULTO

Gli studi clinici dimostrano una graduale attenuazione della tosse nei bambini dopo che lo stimolo responsabile termina. Un approccio terapeutico specifico per la malattia è efficace in quasi tutti i casi di tosse cronica nei bambini. Durante l'infanzia altri fenomeni di sviluppo, come alterazioni anatomiche o funzionali del tratto respiratorio, possono influenzare il riflesso della tosse. Anche le anomalie della struttura e della conformazione delle vie aeree superiori e inferiori sono stati ampiamente studiati: la tracheo-broncomalacia è riscontrata spesso nei bambini con tosse cronica. Nella prima infanzia, questo si può attribuire allo sviluppo fisiologico della trachea^{12,13}. Nei soggetti con tracheomalacia si osserva una marcata compressione dinamica della trachea, in corrispondenza della parete tracheale comprimibile, che può compromettere l'efficienza della *clearance* del muco attraverso la tosse, determinando in tal modo la tosse col caratteristico timbro. Anche gli studi sugli animali confermano tali risultati: la crescente rigidità delle vie aeree durante lo sviluppo è determinata da un aumento del rapporto tra cartilagine e tessuti molli in combinazione con un aumento dei glicosaminoglicani della cartilagine, che irrigidiscono anche gli anelli della cartilagine^{14,15}. Queste osservazioni

suggeriscono che una trachea sempre più rigida è necessaria per evitare un'eccessiva deformazione delle vie aeree fino ad un eventuale collasso espiratorio. I bronchi nei cuccioli animali e nei neonati umani sono soggetti al collasso in seguito a piccoli cambiamenti della pressione trasmurale¹⁶.

La vibrazione delle vie aeree più grandi e delle strutture laringee provoca il suono della tosse durante un flusso turbolento in espirazione. Il muco nelle vie aeree più grandi, al contrario delle vie aeree più piccole, determina una differenza rilevabile nella qualità del suono della tosse poiché le proprietà reologiche del muco influenzano il suono della tosse. Negli adulti sani la superficie mucosa occupata da cellule mucipare è circa il 12% della parete bronchiale, mentre nei bambini l'area è circa il 17% della parete¹⁷: ciò determina una maggiore secrezione di muco durante l'infanzia. Questa differenza di composizione suggerisce che l'ipertrofia delle ghiandole mucose potrebbe incidere maggiormente nei bambini rispetto agli adulti. Numerose indagini hanno sottolineato l'utilità del suono della tosse (secco o umido) nel guidare l'approccio diagnostico^{18,19}.

Il meccanismo della tosse in età pediatrica è caratterizzato dalla rete "intatta" del riflesso della tosse. Poiché lo sviluppo nervoso è un processo complesso, un passaggio cruciale per comprendere questa osservazione è l'identificazione della rete nervosa in una fase precoce di crescita e il monitoraggio delle sue modifiche negli anni successivi. Sebbene la fase più rapida dello sviluppo del cervello si verifichi durante i primi anni di vita, questo processo continua ben oltre l'infanzia²⁰. Uno studio di Lebel et al., attraverso la tecnica di diffusione di risonanza magnetica, ha dimostrato che il processo di maturazione cerebrale, sia per la sostanza bianca che per la grigia, è continuo e le connessioni non sono complete fino all'adolescenza o, in alcune strutture, fino alla terza decade di vita²¹. Questo studio ha dimostrato che alcune connessioni cerebrali maturano più tardi e più lentamente di altre. La struttura cerebrale in qualsiasi momento è il risultato dell'interazione tra fattori genetici, epigenetici e ambientali e i progressi tecnologici nelle tecniche di *neuroimaging* hanno contribuito nell'analizzare le influenze dei fattori genetici e ambientali sullo sviluppo del cervello²².

Durante lo sviluppo del sistema nervoso, i neuroni estendono i loro assoni fino a raggiungere i siti di connessione con cui formano circuiti nervosi funzionali^{23,24}, che sono alla base della funzione nervosa. Un assemblaggio errato o una lesione di tali circuiti possono causare alterazioni del sistema nervoso. Il ruolo di queste fasi di sviluppo nervoso nella formazione del circuito riflesso della tosse deve ancora essere definito. Tuttavia, si può ipotizzare che una lesione durante queste fasi possa produrre alterazioni permanenti nelle connessioni nervose. Nei modelli animali con iperalgesia indotta da infiammazione, è stato dimostrato che i circuiti nervosi e i meccanismi sottostanti l'iperalgesia persistono nell'età adulta, anche oltre il periodo dell'infiammazione neonatale²⁵. Questa scoperta potrebbe dare vita a un'altra ipotesi: l'infezione delle vie aeree o i processi neuroinfiammatori può portare a una connettività anormale o a modifiche strutturali nei complessi circuiti nervosi della tosse. Supportano questa teoria i recenti risultati di Dicipinigitis et al., che hanno dimostrato un riflesso del nervo di

Arnold quasi 12 volte maggiore negli adulti con tosse cronica rispetto a quello dei controlli, mentre un tale aumento non è stato osservato tra i bambini con tosse cronica (3%) rispetto ai bambini sani (2%)²⁶. È interessante notare che la prevalenza della tosse indotta da ACE-inibitore negli adulti è compresa tra il 5% e il 35%, mentre nei bambini è relativamente sporadica (secondo i dati derivanti principalmente dal nostro questionario sulla tosse). Dati analoghi sulla tosse indotta dagli ACE-inibitori sono stati riportati da Alharbi et al., i quali hanno scoperto che tali casi aumentano con l'età fino a quando non si raggiunge un *plateau* nella mezza età adulta (40-59 anni)²⁷. L'incidenza della tosse nei bambini trattati con ACE-inibitori, come riportato da Baker-Smith, è bassa (3,2%) ed è simile a quella nei bambini trattati con bloccanti del recettore dell'angiotensina (1,8%)²⁸.

Recentemente, un ampio studio danese ha fornito forti prove su un'associazione tra infezioni in età pediatrica, trattamento antibiotico e successivi disturbi neuropsichiatrici²⁹. È stato riscontrato che l'uso di anti-infettivi, in particolare antibiotici, per il trattamento delle infezioni è associato a un rischio aumentato di circa il 40% per un successivo disturbo neuropsichiatrico. Questi risultati dimostrano un legame tra infezioni e disturbi neuropsichiatrici nel sistema nervoso in via di sviluppo²⁹. Il meccanismo alla base di queste osservazioni sta appena iniziando a emergere. Collegare queste osservazioni all'esito di insulti sullo sviluppo del sistema nervoso e sui circuiti della tosse è pieno di sfide. Alcuni studi di ricerca possono aiutare a determinare i possibili meccanismi. Vari studi suggeriscono che i microbi intestinali (il microbiota) possono essere coinvolti nello sviluppo e nella funzione nervosa, sia a livello periferico nel sistema nervoso enterico sia a livello centrale nel cervello³⁰. Il nervo vago svolge un ruolo importante nel trasportare al SNC informazioni relative al tratto gastrointestinale³¹. Il *Lactobacillus acidophilus* NCFM è un noto probiotico: è facilmente isolato dalle feci umane ed è stato ampiamente studiato per le sue proprietà fisiologiche, biochimiche e fermentative. La somministrazione orale di ceppi di *L. acidophilus* NCFM ha indotto l'espressione di recettori μ -oppioidi e recettori cannabinoidi nelle cellule epiteliali intestinali e ha mediato le funzioni analgesiche nell'intestino, in modo simile agli effetti della morfina³². I meccanismi alla base di questa attività sono ancora sconosciuti. I recettori degli oppioidi sono stati identificati sul braccio sensitivo del nervo vago. Sebbene il loro significato funzionale non sia ancora chiaro, evidenze recenti suggeriscono che la loro attivazione media l'attività antitussiva indotta da oppioidi^{33,34}. Bravo et al. hanno dimostrato che la somministrazione cronica di *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) nei topi ha indotto alterazioni nei livelli di mRNA di GABA (B1b) nel cervello³⁵. La risposta della tosse può essere modulata attraverso la concentrazione di GABA nel cervello. Agonisti del recettore del GABA come il baclofen sono stati impiegati nel trattamento della tosse³⁶.

È stato dimostrato che specifici batteri intestinali alterano la percezione del dolore viscerale nei roditori³⁷. I batteri *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 possono avere tale azione inibendo il TRPV1 espresso sui nervi enterici³⁸. Il recettore TRPV1 è un recettore della tosse ben studiato³⁹. La maggior parte dei dati è ottenuta da studi sull'asse microbioma-intestino-cervello in modelli animali e nessuno studio ha ancora analizzato l'attività dell'asse microbioma-polmone-cervello.

Vi sono prove evidenti che molti antibiotici possono agire direttamente sul sistema nervoso periferico, centrale o enterico. Vi è una crescente preoccupazione che anche gli antibiotici possano avere effetti sullo sviluppo, non solo attraverso la loro azione sul microbiota, ma anche attraverso il rischio di effetti tossici sull'organismo⁴⁰. È stato dimostrato che le modifiche del microbiota intestinale da parte degli antibiotici inducono una varietà di effetti. Le alterazioni del microbiota intestinale durante le finestre critiche dello sviluppo nervoso possono ripercuotersi con danni anche in età adulta⁴¹ e possono aumentare il rischio di disturbi dello sviluppo neurologico⁴². I modelli murini hanno dimostrato che il trattamento antibiotico può alterare l'espressione genica delle cellule nervose, in particolare il fattore neurotrofico derivato dal cervello nell'ippocampo^{43,44}. Il fattore di crescita nervosa (Nerve growth factor o NGF) viene rilasciato da una varietà di cellule delle vie aeree, incluso l'epitelio bronchiale, e ha importanti conseguenze neuroinfiammatorie che possono essere importanti nella tosse cronica. Il fattore di crescita nervosa può esercitare la sua azione sui nervi sensoriali delle vie aeree attraverso la sensibilizzazione del recettore TRPV1. Nei neuroni gangliari primari della radice dorsale di ratto in coltura primaria, il fattore di crescita nervosa ha potenziato l'espressione basale e indotta da capsaicina della sostanza P e TRPV1, suggerendo un meccanismo per la sensibilizzazione cronica dei nervi^{45,46}.

Degli studi suggeriscono che molti antibiotici comunemente usati, come penicilline, cefalosporine e macrolidi, possono antagonizzare la trasmissione di GABA e influenzare il sistema nervoso⁴⁷⁻⁴⁹. Inoltre, i patogeni infettivi possono contribuire alle alterazioni del sistema nervoso. Gli agenti infettivi sono evidenti potenziali responsabili della iperattività delle risposte immunitarie documentate nei disturbi da tic. L'interesse specifico per il ruolo delle infezioni comuni (in particolare la faringotonsillite) causate dallo streptococco beta-emolitico di gruppo A è stato sollevato dopo la descrizione dei disturbi neuropsichiatrici autoimmuni pediatrici associati alle infezioni da streptococco (PANDAS)⁵⁰. Questa è una sindrome autoimmune che si manifesta con sintomi ossessivo-compulsivi, tic, labilità emotiva, ansia e comportamento regressivo innescati dallo streptococco. Tuttavia, l'evidenza esistente per questo disturbo si basa principalmente su piccoli studi prospettici o più ampi studi retrospettivi di popolazione. Ulteriori studi sono in corso per chiarire questo fenomeno.

Il sistema immunitario è relativamente immaturo alla nascita e deve maturare attraverso le molteplici sfide a cui è esposto durante tutta la vita (durante l'infanzia, l'età giovanile e quella matura, compresa la gravidanza, fino al declino nella vecchiaia). Il sistema immunitario matura gradualmente durante l'infanzia. La protezione precoce critica contro molte malattie infettive precedentemente superate dalla madre è data dall'anticorpo IgG trasferito passivamente dalla madre attraverso la placenta e nel latte. Una volta eliminato, i bambini piccoli diventano più vulnerabili alle infezioni, anche se a quel punto sono meglio protetti dal loro sistema immunitario innato e adattativo che sta maturando. I rischi sono ora molto ridotti dalle vaccinazioni, che stimolano le risposte immunitarie protettive nel sistema immunitario in fase di maturazione⁵¹. Oltre a promuovere un effetto protettivo,

tale stimolazione dell'antigene provoca memoria immunologica⁵². Pertanto, nel tempo, aumenta la protezione fornita dalla risposta immunitaria e i giovani adulti soffrono di meno infezioni. Questo accumulo di memoria immunologica è una caratteristica in evoluzione della risposta immunitaria adattativa. La memoria immunologica persiste nella vecchiaia ma poi può anche svanire.

Vi sono prove sostanziali che la microglia sia importante durante la fase precoce di maturazione del cervello e, di conseguenza, qualsiasi perturbazione della funzione fisiologica, come un'infezione o un'infiammazione, durante il periodo di sviluppo può provocare una maturazione difettosa dei circuiti sinaptici⁵³. Sia la perdita della funzione fisiologica sia l'accumulo di tossicità nella microglia durante la fase di sviluppo possono causare profonde alterazioni nelle connessioni cerebrali. Uno sviluppo sinaptico anormale e un alterato rilascio di fattori trofici possono anche indurre la formazione di circuiti aberranti o disfunzionali. Inoltre, il rilascio di citochine pro-infiammatorie può modulare direttamente l'attività sinaptica, aumentando così l'eccitabilità neuronale⁵⁴. I geni responsabili della produzione di neuropeptidi sensoriali sono potenziati nei neuroni sensoriali vagali a seguito dell'infiammazione delle vie aeree indotta da allergeni o infezioni virali⁸. I cambiamenti nell'espressione genica indotti da fattori neurotrofici all'interno dei nervi afferenti vagali sono reversibili per alcune settimane durante lo sviluppo postnatale, ma successivamente possono diventare persistenti o irreversibili^{55,56}. Pertanto, si potrebbe ipotizzare che l'infiammazione e l'infezione delle vie aeree durante la prima infanzia possano portare a cambiamenti di lunga durata nella neurobiologia delle vie aeree che possono persistere fino all'età adulta. Inoltre, le risposte immunologiche subiscono trasformazioni progressive dopo la nascita, a causa dello sviluppo delle risposte immunitarie acquisite⁵⁷. Pertanto, l'esposizione delle vie aeree ad agenti nocivi può causare più danni nei bambini che negli adulti, come è ampiamente documentato. Questo effetto può portare a una maggiore vulnerabilità alle infezioni associate a tosse cronica e viceversa nei neonati e nei bambini.

Fair et al. hanno utilizzato analisi computazionali, in combinazione con una tecnica di risonanza magnetica funzionale sviluppata che misura l'attività cerebrale spontanea, per comprendere i principi che guidano la maturazione del cervello umano⁵⁸. Hanno scoperto che le regioni del cervello nei bambini comunicano con altre regioni in modo più localizzato ma negli anni la comunicazione diventa distribuita più uniformemente. È interessante notare che l'efficienza della comunicazione nei bambini è comunque paragonabile a quella dell'adulto. Levy et al. hanno impiegato la magneto-encefalografia (MEG) per monitorare le risposte cerebrali oscillatorie nei bambini, negli adolescenti e negli adulti al dolore altrui⁵⁹. I loro risultati hanno suggerito che l'empatia per il dolore si sviluppa gradualmente, attraverso la soppressione della banda alfa sensoriale accoppiata con la modulazione della banda beta e culminando nell'attività della banda gamma visceromotoria. Pertanto, una risposta alfa nell'infanzia integra gradualmente un'attività beta nell'adolescenza e gamma nell'età adulta in un ritmo eccitatorio-inibitorio che opera attraverso siti cerebrali implicati nell'elaborazione sensitivo-motoria. Questa

progressione comporta la graduale organizzazione di numerosi ritmi, reti neuronali distinte e meccanismi di potenziamento con quelli della soppressione. È stato suggerito che il prolungato periodo di maturità protratta degli umani consente la grande plasticità del cervello umano e la sua impressionante capacità di adattarsi a più ecologie e di integrare determinanti contestuali nel proprio funzionamento⁶⁰.

GESTIONE DELLA TOSSE CRONICA IN ETÀ PEDIATRICA

La tosse cronica nei bambini è nota per essere diversa da quella negli adulti per quanto riguarda le eziologie e la gestione^{61,62}. Negli ultimi 12 anni, la ricerca ha portato a una riconsiderazione delle cause di tosse cronica nei bambini. Oltre alle eziologie universalmente comuni, come l'asma, le cause alla base della tosse cronica nei bambini possono includere prevalentemente la tosse post-infettiva, la bronchite batterica protratta (PBB), la malacia delle vie aeree e le bronchiectasie (Tab. I)⁶².

Attualmente, l'attenzione si è concentrata sulla BBP come principale causa di tosse cronica nei bambini in età prescolare e come possibile precursore delle bronchiectasie. La BBP non è una nuova entità clinica del tutto nuova: già nel secolo scorso erano state segnalate condizioni simili alla BBP⁶³. Nel 2006, Marchant et al. diedero una svolta nelle nostre conoscenze sull'eziologia della tosse cronica nei bambini⁶⁴. Gli autori hanno valutato prospetticamente dei bambini eseguendo broncoscopia precoce e lavaggio broncoalveolare (BAL). Hanno scoperto che le categorie diagnostiche per la tosse cronica nei bambini erano eterogenee e che la categoria più comune era BBP. Al contrario, le tre categorie diagnostiche più comuni correlate alla tosse cronica negli adulti sono state il reflusso gastroesofageo, l'asma e la sindrome delle vie aeree superiori, riscontrati solo nel 9% dei bambini piccoli. L'uso del BAL è stato particolarmente utile in questo stu-

TABELLA I. Principali cause di tosse cronica in età pediatrica.

Post-infettiva (tosse a risoluzione spontanea)
Infezioni respiratorie protratte (Bronchite batterica protratta o BBP, bronchiectasie)
Anomalie delle vie aeree (malacia)
Malattie infiammatorie delle vie aeree (asma, infiammazione eosinofila, neutrofila o mista)
Aspirazione (aspirazione di un corpo estraneo, reflusso gastroesofageo)
Sindrome delle vie aeree superiori
Sindromi ticcose e somatiche
Indotta da farmaci (ACE-inibitori)
Extra-polmonari
Patologie specifiche

dio perché ha identificato i patogeni cruciali per la BBP. Il microbiota osservato associato alla BBP consisteva in organismi respiratori tipici, tra cui *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* e *Streptococcus pneumoniae*. È stata anche riscontrata un'inflammatione neutrofila associata. Queste osservazioni sulla BBP sono state confermate negli studi di altri ricercatori e ora sono diventate parte delle linee guida per la tosse⁶⁵⁻⁶⁷.

Una task force della *European Respiratory Society* ha recentemente sviluppato una definizione di BBP utile per la pratica clinica quotidiana in cui devono essere soddisfatti tutti e tre i seguenti criteri:

- 1 presenza di tosse cronica (> 4 settimane di durata) catarrale o produttiva;
- 2 assenza di sintomi o segni specifici che suggeriscano altre cause di tosse umida o produttiva;
- 3 risoluzione della tosse dopo un ciclo di 2-4 settimane di un antibiotico orale appropriato⁶⁸.

Nella comunità scientifica, è in aumento la consapevolezza che la BBP rappresenta una causa di tosse cronica nei bambini. Ciò è supportato dalle osservazioni cliniche che dimostrano che la recidiva di BBP è un potenziale precursore della malattia polmonare suppurativa cronica o delle bronchiectasie. Wurzel et al., in uno studio di follow-up prospettico a lungo termine, hanno descritto un sottogruppo di bambini con BBP ricorrente a cui è stata successivamente diagnosticata una bronchiectasia⁶⁹. Le caratteristiche cliniche di un singolo episodio di BBP, una BBP che necessita di terapia prolungata o una BBP ricorrente, implicano la presenza di endotipi distinti di questa malattia che non sono ancora stati definiti⁷⁰.

La tosse cronica nei bambini può essere la manifestazione di una condizione semplice, che si risolve spontaneamente oppure di un disturbo specifico e grave. I bambini con tosse cronica devono essere valutati attentamente utilizzando protocolli specifici. Le linee guida pediatriche e gli algoritmi clinici hanno identificato punti critici o *red flags* da considerare durante le indagini. Una corretta interpretazione della presentazione fenotipica può essere tradotta in una guida pratica da considerare nelle cure primarie. L'esecuzione di un'anamnesi completa e di un attento esame obiettivo è fondamentale per iniziare un *workup* individualizzato. Sebbene il concetto di individualizzazione della diagnosi e del trattamento della tosse cronica sia interessante, si discute molto su come perseguirlo in un contesto clinico. A tal fine, un profilo clinico completo che descriva il bambino può essere utile per identificare le strategie di gestione. La conoscenza della fisiopatologia delle varie condizioni che causano la tosse cronica è fondamentale per la sua corretta diagnosi e gestione. L'uso di protocolli o algoritmi di gestione della tosse migliora i risultati clinici. Le strategie di prevenzione della tosse per la tosse cronica nei bambini comprendono una ridotta esposizione agli agenti infettivi, l'uso appropriato di antibiotici, la vaccinazione e un facile accesso ai sistemi sanitari. La cura dei bambini con tosse cronica deve essere condotta da centri pediatrici qualificati. Le future sfide cliniche e di ricerca riguardano la comprensione dei vari processi di tosse cronica e il miglioramento della sua gestione durante l'infanzia.

CONCLUSIONI

Quello che sembrava essere un riflesso relativamente semplice si è rivelato essere il risultato di un complesso processo neurofisiologico che coinvolge vari sistemi di organi e può anche subire varie modifiche. Molte malattie respiratorie degli adulti, come l'asma e la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), sono state collegate a fattori dell'infanzia⁷¹. Pertanto, è logico ipotizzare che il circuito della tosse possa subire modifiche nelle fasi precoci dello sviluppo del cervello. Questa intuizione suggerisce che i metodi più efficaci per promuovere la salute respiratoria e neurologica iniziano prima della nascita. Tali metodi possono essere i seguenti: promuovere il benessere psicofisico, mantenere la salute fisica e una corretta alimentazione durante la gravidanza, incoraggiare il parto vaginale, l'allattamento al seno, ridurre l'esposizione ad agenti infettivi o nocivi, ridurre l'uso di antibiotici inappropriati o non necessari, promuovere le vaccinazioni, ridurre l'inquinamento interno ed esterno, prevenire il fumo passivo e attivo e l'abuso di droghe, incoraggiare l'attività fisica e ridurre lo stress. Tuttavia, sviluppare una comprensione completa dei circuiti nervosi della tosse rimane una sfida futura.

Bibliografia

- 1 Lieberman P. The evolution of human speech: its anatomical and neural bases. *Curr. Anthropol* 2007;48:39-66.
- 2 Canning BJ, Chang AB, Bolser DC, et al.; CHEST Expert Cough Panel. Anatomy and neurophysiology of cough: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2014;146:1633-48.
- 3 Chung KF, McGarvey L, Mazzone S. Chronic cough and cough hypersensitivity syndrome. *Lancet Respir Med* 2016;4:934-5.
- 4 Mazzone SB, Chung KF, McGarvey L. The heterogeneity of chronic cough: a case for endotypes of cough hypersensitivity. *Lancet Respir Med* 2018;6:636-46.
- 5 Song WJ, Morice AH. Cough hypersensitivity syndrome: a few more steps forward. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017;9:394-402.
- 6 Chang AB. Cough: are children really different to adults? *Cough* 2005;1:7. <https://doi.org/10.1186/1745-9974-1-7>
- 7 Birring SS, Kavanagh J, Lai K, et al. Adult and paediatric cough guidelines: ready for an overhaul? *Pulm Pharmacol Therapeut* 2015;35:137-44.
- 8 Mazzone SB, Udem BJ. Vagal afferent innervation of the airways in health and disease. *Physiol Rev* 2016;96:975-1024.
- 9 Driessen AK, McGovern AE, Narula M, et al. Central mechanisms of airway sensation and cough hypersensitivity. *Pulm Pharmacol Therapeut* 2017;47:9-15.
- 10 Nassenstein C, Krasteva-Christ G, Renz H. New aspects of neuroinflammation and neuroimmune crosstalk in the airways. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:1415-22.
- 11 McGovern AE, Short KR, Kywe Moe AA, et al. Translational review: neuroimmune mechanisms in cough and emerging therapeutic targets. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:1392-402.
- 12 Wailoo M, Emery JL. Normal growth and development of the trachea. *Thorax* 1982;37:584-7.
- 13 Griscom N, Wohl ME. Dimensions of the growing trachea related to age and gender. *Am J Roentgenol* 1986;146:233-7.

- ¹⁴ Penn RB, Wolfson MR, Shaffer TH. Developmental differences in tracheal cartilage mechanics. *Pediatr Res* 1989;26:429-33.
- ¹⁵ Doras KS, Wolfson MR, Searls RL, et al. Developmental changes in tracheal structure. *Pediatr Res* 1991;30:170-5.
- ¹⁶ McFawn PK, Mitchell HW. Effect of transmural pressure on preloads and collapse of immature bronchi. *Eur Respir J* 1997;10:322-9.
- ¹⁷ Matsuba K, Thurlbeck WM. A morphometric study of bronchial and bronchiolar walls in children. *Am Rev Respir Dis* 1972;105:908-13.
- ¹⁸ Galway NC, Shields MD. The child with an incessant dry cough. *Paediatr Respir Rev* 2018;30:58-64. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.08.002>
- ¹⁹ Gilchrist FJ. An approach to the child with a wet cough. *Paediatr Respir Rev* 2018;31:75-81. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.11.002>
- ²⁰ Schmitt JE, Neale MC, Fassassi B, et al. The dynamic role of genetics on cortical patterning during childhood and adolescence. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:6774-9.
- ²¹ Lebel C, Walker L, Leemans A, et al. Microstructural maturation of the human brain from childhood to adulthood. *Neuroimage* 2008;40:1044-155.
- ²² Khundrakpam BS, Lewis JD, Zhao L, et al. Brain connectivity in normally developing children and adolescents. *Neuroimage* 2016;134:192-203.
- ²³ Stoecil ET. Understanding axon guidance: are we early there yet. *Development* 2018;145. <https://doi.org/10.1242/dev.151415> pii: dev151415
- ²⁴ Mirakaj V, Rosenberger P. Immunomodulatory functions of neural guidance proteins. *Trends Immunol* 2017;38:444-56.
- ²⁵ Ruda MA, Ling QD, Hohmann AG, et al. Altered nociceptive neuronal circuits after neonatal peripheral inflammation. *Science* 2000;289:628-31.
- ²⁶ Dicipinigaitis PV, Kantar A, Enilari O, et al. Prevalence of Arnold nerve reflex in adults and children with chronic cough. *Chest* 2018;153:675-9.
- ²⁷ Alharbi FF, Kholod AV, Sovereign PC, et al. The impact of age and sex on the reporting of cough and angioedema with renin-angiotensin system inhibitors: a case/noncase study in VigiBase. *Fundam Clin Pharmacol* 2017;31:676-84.
- ²⁸ Baker-Smith CM, Benjamin DK Jr., Califf RM, et al. Cough in pediatric patients receiving angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy or angiotensin receptor blocker therapy in randomized controlled trials. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87:668-71.
- ²⁹ Köhler-Forsberg O, Petersen L, Gasse C, et al. A nationwide study in Denmark of the association between treated infections and the subsequent risk of treated mental disorders in children and adolescents. *JAMA Psychiatry* 2018. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.3428> Published online.
- ³⁰ Forsythe P, Kunze W, Bienenstock J. Moody microbes or fecal phrenology: what do we know about the microbiota-gut-brain axis? *BMC Med* 2016;14:58. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0604-8>.
- ³¹ Forsythe P, Sudo N, Dinan T, et al. Mood and gut feeling. *Brain Behav Immun* 2010;24:9-16.
- ³² Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, et al. *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med* 2007;13:35-7.
- ³³ Adcock JJ. Peripheral opioid receptors and the cough reflex. *Respir Med* 1991;85:43-6.
- ³⁴ Morice AH, Menon MS, Mulrennan SA, et al. Opiate therapy in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:312-5.
- ³⁵ Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:16050-5.
- ³⁶ Chung KF. NMDA and GABA receptors as potential targets in cough hypersensitivity syndrome. *Curr Opin Pharmacol* 2015;22:29-36.
- ³⁷ Kamiya T, Wang L, Forsythe P, et al. Inhibitory effects of *Lactobacillus reuteri* on visceral pain induced by colorectal distension in Sprague-Dawley rats. *Gut* 2006;55:191-6.
- ³⁸ Perez-Burgos A, Wang L, McVey Neufeld K-A, et al. The TRPV1 channel in rodents is a major target for antinociceptive effect of the probiotic *Lactobacillus reuteri* DSM17938. *J Physiol* 2015;593:3943-57.
- ³⁹ Grace MS, Dubuis E, Birrell MA, et al. Pre-clinical studies in cough research: role of Transient Receptor Potential (TRP) channel. *Pulm Pharmacol Therapeut* 2013;26:498-507.
- ⁴⁰ Champagne-Jorgensen K, Kunze WA, Forsythe P, et al. Antibiotics and the nervous system: more than just the microbes? *Brain Behav Immun* 2019;77:7-15. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.12.014>
- ⁴¹ McVey Neufeld K-A, Luczynski P, Dinan TG, et al. Reframing the teenage wasteland: adolescent microbiota-gut-brain axis. *Can J Psychiatr* 2016;61:214-21.
- ⁴² Borre YE, O'Keefe GW, Clarke G, et al. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med* 2014;20:509-18.
- ⁴³ Bercik P, Denou E, Collins J, et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology* 2011;141:599-609.
- ⁴⁴ Desbonnet L, Clarke G, Traplin A, et al. Gut microbiota depletion from early adolescence in mice: implications for brain and behavior. *Brain Behav Immun* 2015;48:165-73.
- ⁴⁵ Chang KF. Approach to chronic cough: the neuropathic basis for cough hypersensitivity syndrome. *J Thorac Dis* 2014;6:S699-S707.
- ⁴⁶ Lieu TM, Myers AC, Meeker S, et al. TRPV1 induction in airway vagal low-threshold mechanosensory neurons by allergen challenge and neurotrophic factors. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012;302:941-8.
- ⁴⁷ Macdonald RL, Barker JL. Pentylentetrazol and penicillin are selective antagonists of GABA-mediated post-synaptic inhibition in cultured mammalian neurones. *Nature* 1977;267:720.
- ⁴⁸ Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T, et al. Evidence for the involvement of GABA receptor blockade in convulsions induced by cephalosporins. *Neuropharmacology* 2003;45:304-14.
- ⁴⁹ Bichler EK, Elder CC, Garcia PS. Clarithromycin increases neuronal excitability in CA3 pyramidal neurons through a reduction in GABAergic signaling. *J Neurophysiol* 2017;117:93-103.
- ⁵⁰ Swedo SE, Seidlitz J, Kovacevic M, et al. Clinical presentation of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections in research and community settings. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2015;25:26-35.
- ⁵¹ Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci* 2015;282:20143085. <https://doi.org/10.1098/rspb.2014.3085>
- ⁵² Walker JM, Slifka MK. Longevity of T-cell memory following acute viral infection. *Adv Exp Med Biol* 2010;684:96-107.

- ⁵³ Paolicelli RC, Ferretti MT. Function and dysfunction of microglia during brain development: consequences for synapses and neural circuits. *Front Synaptic Neurosci* 2017;9:9. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2017.00009>
- ⁵⁴ Carr MJ, Hunter DD, Jacoby DB, et al. Expression of tachykinins in nonnociceptive vagal afferent neurons during respiratory viral infection in Guinea pigs. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1071-5.
- ⁵⁵ Lieu TM, Myers AC, Meeker S, et al. TRPV1 induction in airway vagal low-threshold mechanosensory neurons by allergen challenge and neurotrophic factors. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012;302:941-8.
- ⁵⁶ Berardi N, Pizzorusso T, Maffei L. Critical periods during sensory development. *Curr Opin Neurobiol* 2000;10:138-45.
- ⁵⁷ Brodin P, Jojic V, Gao T, et al. Variation in the human immune system is largely driven by non-heritable influences. *Cell* 2015;160:37-47.
- ⁵⁸ Fair DA, Cohen AL, Power JD, et al. Functional brain networks develop from a "Local to Distributed" Organization. *PLoS Comput Biol* 2009;5:e1000381. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000381>
- ⁵⁹ Levy J, Goldstein A, Pratt M, et al. Maturation of pain empathy from child to adult shifts from single to multiple neural rhythms to support interoceptive representations. *Sci Rep* 2018;8. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19810-3>
- ⁶⁰ Nava E, Röder B. Adaptation and maladaptation. Insights from brain plasticity. *Progress in Brain Research* 2011;191:177-94.
- ⁶¹ Kantar A. Update on pediatric cough. *Lung* 2016;194:9-14.
- ⁶² Chang AB, Robertson CF, Van Asperen PP, et al. A multicenter study on chronic cough in children: burden and etiologies based on a standardized management pathway. *Chest* 2012;142:943-50.
- ⁶³ Craven V, Everard ML. Protracted bacterial bronchitis: reinventing an old disease. *Arch Dis Child* 2013;98:72-6.
- ⁶⁴ Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, et al. Evaluation and outcome of young children with chronic cough. *Chest* 2006;129:1132-41.
- ⁶⁵ Kompare M, Weinberger M. Protracted bacterial bronchitis in young children: association with airway malacia. *J Pediatr* 2012;160:88-92.
- ⁶⁶ Ishak A, Everard ML. Persistent and recurrent bacterial bronchitis—a paradigm shift in our understanding of chronic respiratory disease. *Front Pediatr* 2017;5:19. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00019>
- ⁶⁷ Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger MM, et al. CHEST expert cough panel, management of children with chronic wet cough and protracted bacterial bronchitis: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2017;151:884-90.
- ⁶⁸ Kantar A, Chang AB, Shields MD, et al. ERS statement on protracted bacterial bronchitis in children. *Eur Respir J* 2017;50:1602139. <https://doi.org/10.1183/13993003.02139-2016>
- ⁶⁹ Wurzel DF, Marchant JM, Yerkovich ST, et al. Protracted bacterial bronchitis in children: natural history and risk factors for bronchiectasis. *Chest* 2016;150:1101-8.
- ⁷⁰ Bush A. Persistent bacterial bronchitis: time to venture beyond the umbrella. *Front Pediatr* 2017;5:264. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00264>
- ⁷¹ Narang I, Bush A. Early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012;17:112-8.