

# Stefano Miceli Sopo

[stefano.micelisopo@unicatt.it](mailto:stefano.micelisopo@unicatt.it)

## STORIE DI ALLERGIA ALIMENTARE

# Giada e la pesca - A

- Giada ha sei anni e tre mesi, una lieve dermatite atopica e ci racconta che nel marzo del 2022 avrebbe presentato un esantema orticarioide al volto circa 15 minuti dopo aver **toccato** una pesca. L'eruzione si è rapidamente estesa fino a torace e addome. La mamma ha somministrato Bentelan con regressione completa della reazione dopo circa 15 minuti.
- Poi, nuovamente a marzo ma del 2024, Giada ha ripresentato una analoga reazione caratterizzata da esantema orticarioide, comparso circa 15 minuti dopo essere stata **toccata** al volto dalla madre (che aveva precedentemente toccato una pesca) e successivamente estesosi al torace.
- Giada non mangia la pesca (almeno a casa, non è sicuro che non l'abbia mai mangiata a scuola), ha talvolta consumato succo di pesca (marca Santal), senza presentare reazioni avverse. Ha inoltre più volte assunto altri frutti della famiglia delle rosacee come la mela con la buccia, la ciliegia, la fragola e una volta la pera con la buccia, tutto senza reazioni avverse. Non ha mai assaggiato susine, prugne o albicocche (ma ha assunto succo di albicocca una sola volta, sempre della ditta Santal).
- Segue primo sondaggio.

# Giada e la pesca - B

Come proseguiresti con Giada?

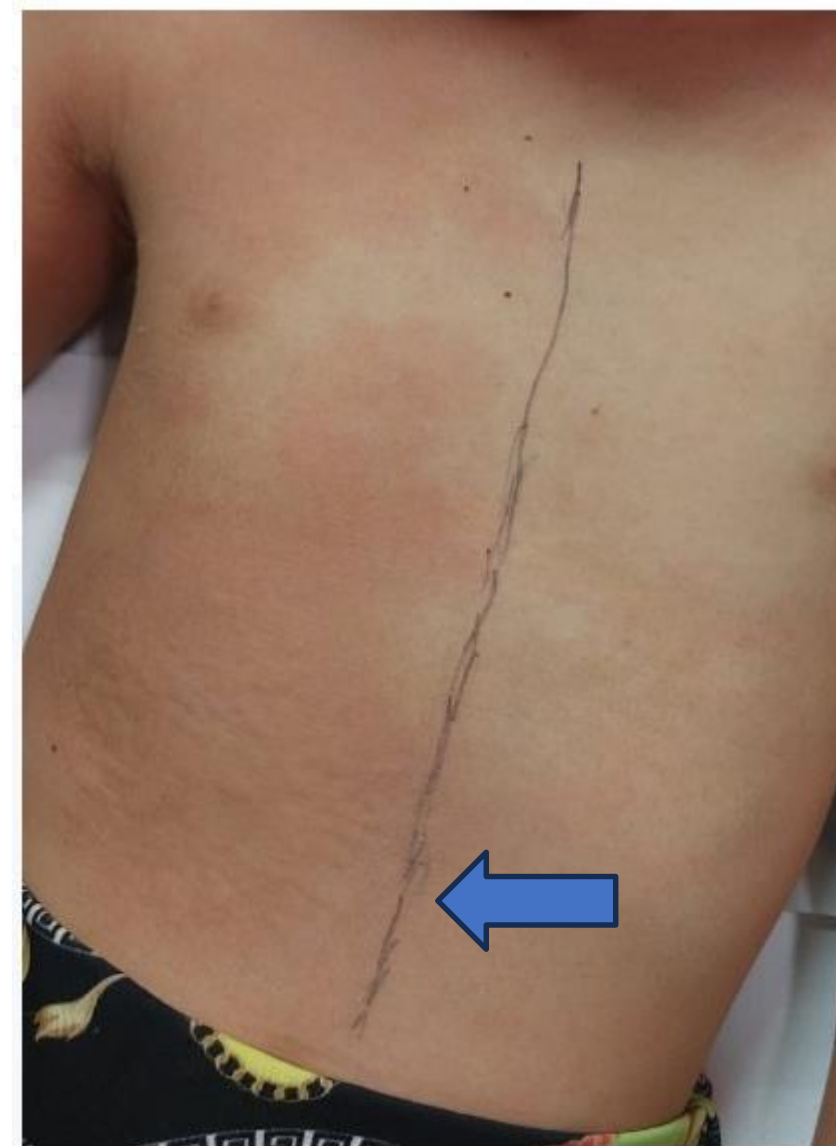
1. Non farei proprio nulla
2. Farei un prick test con estratto commerciale di pesca
3. Farei un rub test (test di strofinamento) con buccia di pesca
4. Farei un test di provocazione orale (TPO) con pesca con buccia
5. Farei un TPO con pesca senza buccia

# Giada e la pesca - C

Allora, questi sono i **prick test** che Giada ha eseguito:

- Pesca (estratto ALK) = positivo (diametro medio del pomfo 7 mm)
- Pesca cruda (buccia e polpa) = positivo (diametro medio del pomfo 7.5 mm)
- Pesca cotta (buccia e polpa) = positivo (diametro medio del pomfo 6.5 mm)
- Controllo positivo = positivo (diametro medio del pomfo 5mm)
- Controllo negativo = negativo

A fianco la fotografia del **rub test**



# Il controllo negativo del Rub Test



Valentina  
latte vaccino pastorizzato



Giada  
pesca con buccia cruda



Livio  
Frittata di uovo di gallina al forno

# Giada e la pesca - D

**Come proseguiresti con Giada - bis?**

1. Proibisco l' ingestione della pesca
2. Consento l' ingestione della pesca (buccia e polpa)
3. Consento l' ingestione della pesca sbucciata
4. Faccio un test di provocazione orale (TPO) con pesca sbucciata
5. Faccio un TPO con pesca buccia e polpa
6. Chiedo la diagnostica allergologica molecolare (CRD) per pesca e poi decido

# Giada e la pesca - E

- Giada effettua un TPO con pesca con buccia e ne ingerisce gradualmente una.
- Cinque minuti dopo il termine del TPO presenta eritema periorale non pruriginoso.

		SCORE DEI SINTOMI					
	CUTE	ALTE VIE RESPIRATORIE	BASSE VIE RESPIRATORIE	APPARATO GASTROINTESTINALE		CUORE/SIST NERVOSO	
Rush % superficie corporea	<div> <div>Rush</div> <div>+</div> <div> <p>0 = assente</p> <p>1 = lieve - poche aree di lieve eritema</p> <p>2 = moderato - aree di eritema</p> <p>3 = severo - eritema marcato generalizzato (&gt;50%) (vedi % superficie corporea coinvolta)</p> </div> </div>		Wheezing	sintomi soggettivi	sintomi obbiettivi	sintomi	Score totale
							0
							0
							0
							0

VERDE									
-	Non è usualmente indicato modificare la dose								
-	Non è generalmente sufficiente per considerare un challenge positivo								
ARANCIO									
-	Prudenza, la dose potrebbe essere aumentata, ritardata o ripetuta piuttosto che aumentata								
-	Se clinicamente indicato il challenge viene fermato								
-	Se i sintomi si ripresentano in 3 dosi, o sono persistenti (es > 40 minuti) sono più probabilmente indicativi di una reazione che non sintomi transitori e non riproducibili								
-	3 o più aree di punteggio arancio sono più probabilmente indicative di una vera risposta								
ROSSO									
-	Sintomi obiettivi probabilmente indicativi di una reazione vera								
-	Usualmente indicato fermare il challenge								

# Giada e la pesca – E bis

Come proseguiresti con Giada - tris?

1. Consento ingestione libera della pesca con buccia
2. Proibisco l' ingestione della pesca
3. Consento l' ingestione di pesca sbucciata
4. Dipende dall' esito della CRD che ancora non so
5. Eseguo un TPO con un cofattore, per esempio lo sforzo fisico



# Giada e la pesca - F

- A circa 1 ora e 30 minuti di distanza dalla ingestione della pesca con buccia, Giada compie uno sforzo fisico consistente nel salire e scendere da uno scalino al ritmo di 30 salite/discese al minuto per 3 minuti.
- A 5 minuti dal termine dello sforzo, compare eritema pruriginoso in regione retroauricolare, che si estende al collo, torace, addome, dorso.
- Poi compaiono numerosi pomfi. Il prurito è disturbante.

Che tu sappia, il TPO con cofattori (come è lo sforzo fisico) è previsto dai documenti di indirizzo pubblicati in situazioni come quella di Giada?

1. Sì
2. No
3. Non lo so

# Giada e la pesca - G

Nel caso qualcuna/o volesse approfondire:

► [Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2023 Oct 20. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.316.](#)  
Online ahead of print.

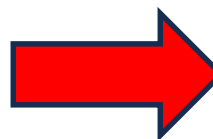
## **IgE-mediated reactivity to non-specific lipid transfer protein (nsLTP): clinical implications and management - consensus document of the Association of Italian Territorial and Hospital Allergists and Immunologists (AAIITO)**

R Asero <sup>1</sup>, V Pravettoni <sup>2</sup>, D Villalta <sup>3</sup>, L Cecchi <sup>4</sup>, E Scala <sup>5</sup>

Affiliations + expand

PMID: 37860911 DOI: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.316

Free article



### **Patient with a history of localized reaction (oral allergy syndrome) to one or more plant foods**

- In the presence of high specific IgE levels and in the absence of a positive reaction to PR-10 and/or profilin, abstinence from consuming the food in question is recommended due to the risk of systemic reactions. If the food has been previously tolerated, it can be continued to be consumed, paying particular attention to the cofactors already described.
- In cases of low specific IgE levels, consuming that specific food can continue, with the recommendation to peel it, to avoid known cofactors (physical exertion, NSAIDs, alcoholic beverages), and to avoid consuming it in combination with other LTP-containing foods within the same meal or day.

# Diagramma di flusso gestione allergia LTP

Storia di reazione ad alimento contenente LTP e PbP/SPT e/o IgE sieriche specifiche positivi per LTP

Reazione sistemica non anafilattica o anafilassi

Sindrome orale allergica

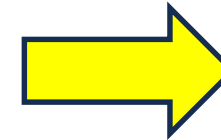
## FAMIGLIE DI LTP

- Rosacee (pesca, mela, pera, susine, sorbe, prugne, ciliege, albicocche, fragole, mandorle, mele cotogne)
- Frutta a guscio (anacardi, arachidi, nocciole, noci, pistacchi, pinoli, mandorle)
- Legumi (fagioli, lenticchie, piselli, ceci, lupini, soia)
- Cereali (grano, riso, mais, orzo, avena, segale, farro)
- Agrumi (arancia, clementine, limone, mandarino, pompelmo)
- Latex, castagna, banana, kiwi, pomodoro
- Altri gruppi?

- Non può assumere l'alimento
- identificare sensibilizzazione a LTP cross-reattive probabili

- Può continuare ad assumere l'alimento MA
- alimento sbucciato
  - restrizione per augmenting factors\*
  - identificare sensibilizzazione ad LTP cross-reattive probabili

Oppure



TPO con cofattori (sforzo fisico+FANS)



- Può continuare ad assumere l'alimento MA
- alimento sbucciato
  - restrizione per augmenting factors\*
  - identificare sensibilizzazione ad LTP cross-reattive probabili

Può assumerlo, **SENZA** restrizioni<sup>°</sup>

\* sforzo fisico da 1 ore prima fino a 3 ore dopo, FANS (e alcolici se paziente adolescente)

<sup>°</sup>se l'alimento non viene assunto per più di 2 mesi consecutivi, ricominciare l'iter

# Nicholas e la SEA lieve

Nicholas è un bambino che giunge alla nostra attenzione all'età di 1 anno.

- All'età di **9 mesi** ha assunto per la prima volta  $\frac{1}{2}$  tuorlo di uovo di gallina inserito crudo nella minestrina calda.
- Una settimana dopo ha assunto un tuorlo intero.
- Dopo un'altra settimana la madre ha aggiunto al pasto una **piccola quantità di albume**. A distanza di **almeno 1 ora** il ragazzo ha presentato **vomiti ripetuti senza pallore, letargia o diarrea**.
- Dopo un'altra settimana, all' asilo è stato somministrato un intero uovo e, di nuovo, con la stessa tempistica dell'episodio precedente, **ha vomitato 3-4 volte**. Anche in questa occasione **non vi sono stati pallore, letargia o diarrea**.
- **All'età di 10 mesi e mezzo** Nicholas ha assunto, per l'ultima volta, un uovo intero e **tutto si è ripetuto come le altre 2 volte**.

# Domanda a risposta multipla

Nicholas ha una allergia nei confronti dell' uovo?

- Certamente sì
- Ovviamente no
- Forse

# La Consensus sulla SEA del 2017

**TABLE IV.** Diagnostic criteria for patients presenting with possible FPIES

Acute FPIES	
Major criterion: Vomiting in the 1- to 4-h period after ingestion of the suspect food and absence of classic IgE-mediated allergic skin or respiratory symptoms	Minor criteria: <ol style="list-style-type: none"><li>1. A second (or more) episode of repetitive vomiting after eating the same suspect food</li><li>2. Repetitive vomiting episode 1-4 h after eating a different food</li><li>3. Extreme lethargy with any suspected reaction</li><li>4. Marked pallor with any suspected reaction</li><li>5. Need for emergency department visit with any suspected reaction</li><li>6. Need for intravenous fluid support with any suspected reaction</li><li>7. Diarrhea in 24 h (usually 5-10 h)</li><li>8. Hypotension</li><li>9. Hypothermia</li></ol>

The diagnosis of FPIES requires that a patient meets the major criterion and  $\geq 3$  minor criteria. If only a single episode has occurred, a diagnostic OFC should be strongly considered to confirm the diagnosis, especially because viral gastroenteritis is so common in this age group. Furthermore, although not a criteria for diagnosis, it is important to recognize that acute FPIES reactions will typically completely resolve over a matter of hours compared with the usual several-day time course of gastroenteritis. The patient should be asymptomatic and growing normally when the offending food is eliminated from the diet.



# Tuttavia ...

**TABLE VI.** Management of acute FPIES episode at the medical facility

Presenting symptoms		
Mild	Moderate	Severe
<b>Symptoms</b>		
1-2 Episodes of emesis No lethargy	>3 Episodes of emesis and mild lethargy	>3 Episodes of emesis, with severe lethargy, hypotonia, ashen or cyanotic appearance
<b>Management</b>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Attempt oral rehydration (eg, breast-feeding or clear fluids)</li> <li>2. If age 6 mo and older: consider ondansetron intramuscular, 0.15 mg/kg/dose; maximum, 16 mg/dose</li> <li>3. Monitor for resolution about 4-6 h from the onset of a reaction</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. If age greater than 6 mo: administer ondansetron intramuscular 0.15 mg/kg/dose; maximum, 16 mg/dose</li> <li>2. Consider placing a peripheral intravenous line for normal saline bolus 20 mL/kg, repeat as needed</li> <li>3. Transfer the patient to the emergency department or intensive care unit in case of persistent or severe hypotension, shock, extreme lethargy, or respiratory distress</li> <li>4. Monitor vital signs</li> <li>5. Discharge after 4-6 h from the onset of a reaction when the patient is back to baseline and is tolerating oral fluids</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Place a peripheral intravenous line and administer normal saline bolus, 20 mL/kg rapidly; repeat as needed to correct hypotension</li> <li>2. If age 6 mo and older: administer intravenous ondansetron, 0.15 mg/kg/dose; maximum, 16 mg/dose</li> <li>3. If placement of intravenous line is delayed because of difficult access and age is 6 mo or older, administer ondansetron intramuscular, 0.15 mg/kg/dose; maximum, 16 mg/dose</li> <li>4. Consider administering intravenous methylprednisolone, 1 mg/kg; maximum, 60-80 mg/dose</li> <li>5. Monitor and correct acid base and electrolyte abnormalities</li> <li>6. Correct methemoglobinemia, if present</li> <li>7. Monitor vital signs</li> <li>8. Discharge after 4-6 h from the onset of a reaction when the patient is back to baseline and is tolerating oral fluids</li> <li>9. Transfer the patient to the emergency department or intensive care unit for further management in case of persistent or severe hypotension, shock, extreme lethargy, respiratory distress</li> </ol>

**Lieve**

1-2 episodi di vomito  
No letargia

Secondo le LG internazionali correnti (Consensus del 2017) è prevista una forma **“lieve”**, **“moderata”** e **“grave”**.

In particolare la forma lieve è caratterizzata da 1-2 episodi di vomito e dall'assenza di letargia. Quindi secondo la Consensus **la SEA lieve esiste.**

**Nicholas starebbe tra la forma lieve e quella moderata** (ha presentato almeno 3 vomiti ma non letargia) e allora di nuovo ...

Strong consideration should be lent to performing food challenges in children with a history of severe FPIES in the hospital or other monitored setting with immediate availability of intravenous resuscitation. Oral challenges in the physician's office can be considered in patients with no history of a severe FPIES reaction, although caution should be urged because there are no data that can predict the future severity of FPIES reactions.

# Domanda a risposta multipla - bis

Nicholas ha una allergia nei confronti dell' uovo -bis?

- Certamente sì
- Ovviamente no
- Forse



# Marta e Sonsoles ci avevano pensato

**Table 1**

Proposed Diagnostic Criteria for Acute Food Protein–Induced Enterocolitis Syndrome

Proposed diagnostic criteria for acute FPIES

Major criterion

Vomiting<sup>a</sup> in the 1-h to 4-h period after ingestion of the suspect food and absence of classic IgE-mediated allergic skin or respiratory symptoms

Minor criteria Points

A second (or more) episode of repetitive vomiting <sup>a</sup> after eating the same suspect food	3
Repetitive vomiting <sup>a</sup> episode 1–4 h after eating a different food	1
Extreme lethargy with any suspected reaction	1
Marked pallor with any suspected reaction	1
Need for emergency department visit with any suspected reaction	1
Need for intravenous fluid support with any suspected reaction	1
Diarrhea in 24 h (usually 5–10 h)	1
Hypotension	2
Hypothermia	2
Crampy abdominal pain	1
Nausea (if vomiting absent)	1
Increase in absolute neutrophil count >1500/mm <sup>3</sup> with normalization within 24 h	1

Abbreviation: FPIES, food protein–induced enterocolitis syndrome.

NOTE: Adapted from Nowak-Węgrzyn et al.<sup>1</sup> The major criterion and 3 points from the minor criteria are required to make a clinical diagnosis of acute FPIES.

Ann Allergy Asthma Immunol 126 (2021) 458–459



Contents lists available at ScienceDirect



Perspective

Diagnostic criteria for food protein–induced enterocolitis syndrome

Can we do better?

Marta Vazquez-Ortiz, MD, PhD<sup>\*,‡</sup>; Sonsoles Infante, MD, PhD<sup>‡,§</sup>

other areas and less specialized centers.<sup>1,2</sup> Children in our cohort not meeting the 2017 Consensus DCS also presented less frequently with lethargy, diarrhea, emergency department attendance, or the need for intravenous fluids.<sup>7</sup> This suggests that a proportion of children have milder presentations that, despite repeated reactions, do not meet the proposed DCS. A similar finding was observed at follow-up challenges in a recent publication by our group.<sup>8</sup> Other series report

Nicholas avrebbe ricevuto la diagnosi di SEA con i criteri di Marta e Sonsoles (mannaggia)

# Nello stesso anno ci avevo pensato anch' io - 1

**Table 1** Diagnostic criteria for acute food protein-induced enterocolitis syndrome.

Anamnestic diagnosis of certainty (oral food challenge-OFC, is not required for diagnostic confirmation) The following criteria must all be present:

- Repetitive and projectile vomiting arising 1-4 hours after food intake
- Pallor and/or lethargy
- Resolution of symptoms within 6-8 hours after onset (except for possible diarrhoea which could last up to 24 hours)
- Absence of immunoglobulin E (IgE)-mediated like skin and/or respiratory manifestations
- At least two episodes characterized as above
- Absence of ingestions without adverse reactions of the guilty food after the first episode

Allergol Immunopathol (Madr). 2021;49(2):126-128

eISSN:1578-1267, pISSN:0301-0546



**Allergologia et  
immunopathologia**  
Sociedad Española de Inmunología Clínica,  
Alergología y Asma Pediátrica  
[www.all-imm.com](http://www.all-imm.com)



POINT OF VIEW

OPEN ACCESS



Criteria for the suspicion and diagnosis of acute food protein-induced enterocolitis syndrome

Stefano Miceli Sopo\*

**Nel 2021 immaginai dei nuovi criteri diagnostici** che permettono di emettere, con la sola anamnesi, una diagnosi di certezza, senza la necessità di eseguire un TPO diagnostico.

**Nicholas non avrebbe ottenuto una diagnosi di certezza.**

# Nello stesso anno ci avevo pensato anch' io - 2

Anamnestic diagnosis of suspicion (OFC is necessary to reach a diagnosis of certainty, in the meantime the suspected food must be excluded from the diet).

It applies in case one of the following clinical scenarios is fulfilled:

- Only one episode of repetitive and projectile vomiting, arising 1-4 hours after food intake, accompanied by pallor and/or lethargy. Skin signs compatible with the suspicion of an IgE-mediated allergic reaction may be present. There should be no ingestion of the same food without adverse reactions after the episode of vomiting.
- At least two consecutive episodes of one (not repetitive) vomit, with or without pallor and/or lethargy, within 1-4 hours after ingestion of the same food. Skin signs compatible with the suspicion of an IgE-mediated allergic reaction may be present. There should be no ingestion of the same food without adverse reactions after the first episode of vomiting.
- At least two consecutive episodes of repetitive vomiting, with or without pallor and lethargy, arising >4 hours after ingestion of the same food. Skin signs compatible with the suspicion of an IgE-mediated allergic reaction may be present. There should be no ingestion of the same food without adverse reactions after the first episode of vomiting.

Anche se per la prima volta vengono formulati dei criteri di sospetto (oltre a quelli di diagnosi), tuttavia **Nicholas non sarebbe rientrato neanche nei criteri di sospetto** (ari-mannaggia)

E, dunque, come  
suggerisce Fiorella, si  
cambia

# La nostra proposta nel 2024 - La diagnosi

Miceli Sopo et al, CEA 2024

Nicholas sta  
qui dentro

## Diagnostic criteria (OFC is not necessary)

One of the following scenarios:

1. Two or more episodes of repetitive vomiting, occurring within 1-4 hours after ingestion of the same food, with pallor and/or lethargy in each episode.
2. Three or more episodes of single or repetitive vomiting, occurring within 1-4 hours after ingestion of the same food, without pallor and/or lethargy or with pallor and/or lethargy only in one episode.
3. Three or more episodes of repetitive vomiting, occurring more than 4 hours after ingestion of the same food, with pallor and/or lethargy in each episode.

Always with the presence of

- Resolution of symptoms within 6-8 hours of onset (with the exception of diarrhea which could last up to 24 hours).
- Absence of ingestion of the offending food without adverse reactions after the first episode.
- Absence of skin or respiratory symptoms compatible with IgE-mediated adverse reaction.



# La nostra proposta nel 2024 - Il sospetto

Miceli Sopo et al, CEA 2024

## Suspicion criteria

(OFC is necessary, in the meantime the suspected food must be excluded from the diet)

One of the following scenarios:

1. A single episode of repetitive vomiting, occurring within 1-4 hours after ingestion of the suspected food, with pallor and/or lethargy.
2. Two episodes of single or repetitive vomiting, occurring within 1-4 hours after ingestion of the same food, without pallor and/or lethargy or with pallor and/or lethargy only in one episode.
3. Two episodes of repetitive vomiting, occurring more than 4 hours after ingestion of the same food, with pallor and/or lethargy in each episode.

The presence of the following reinforces suspicion but is not mandatory:

- Resolution of symptoms within 6-8 hours of onset (with the exception of diarrhea which could last up to 24 hours).
- Absence of ingestion of the suspected food without adverse reactions after the first episode.
- Absence of skin or respiratory symptoms compatible with ~~acute~~ IgE-mediated adverse reaction.

# La nostra casistica di SEA lieve

Table 2 - Capacity of interception of mild acute FPIES by the previous criteria and the new criteria

Age (months) at diagnosis	Food involved	N episodes and symptoms	ICG diagnostic criteria	Miceli Sopo diagnostic criteria 2021	Miceli Sopo suspicion criteria 2021	Vazquez Ortiz et al criteria	Diagnostic criteria 2024	Suspicion criteria 2024
61	Fish	3 - S	X	X	X	X	V	X
11	Chicken's egg	3 - R	X	X	X	V	V	X
8	Cow's milk	3 - S	X	X	V	X	V	X
11	Cow's milk	3 - R	X	X	X	V	V	X
72	Fish	3 - R	X	X	X	V	V	X
76	Rice	4 - S	X	X	V	X	V	X
11	Chicken's egg	3 - R + D	X	X	X	V	V	X
18	Cow's milk	3 - R + D	X	X	X	V	V	X
6	Rice	2 - R	X	X	X	V	X	V
13	Cow's milk	2 - R	X	X	X	V	X	V
77	Chicken's egg	4 - S	X	X	V	X	V	X
36	Fish	2 - R	X	X	X	V	X	V
17	Chicken's egg	4 - R	X	X	X	V	V	X
38	Fish	3 - R	X	X	X	V	V	X
72	Chicken's egg	2 - R	X	X	X	V	X	V

4/15 (26%)  
sarebbero sfuggiti  
anche ai criteri di  
Marta e Sonsoles  
(e che diamine!)

# Michele e la nocciola: è anafilassi? - 1a

- Il ragazzo ha 7 anni e mezzo e qualche tempo fa presentò una anafilassi da allergia IgE-mediata alla mandorla. Attualmente mangia piccole quantità di noci, pistacchi e pinoli (per i quali ha passato un TPO) e, per tradizione mai interrotta, un cucchiaino da tavola o poco più di Nutella spalmato su una fetta di pan carrè pressochè ogni pomeriggio.

E ci si potrebbe chiedere perché, visto che mangia la Nutella senza problemi (vedi diapositiva successiva)

- Il prick by prick con nocciola tostata evoca un pomfo pari a 6 mm, quello evocato dall' estratto di nocciola Lofarma è pari a 4 mm.
- Effettua il TPO con nocciola tostata, iniziando da mezza nocciola e proseguendo, in assenza di reazioni avverse, con raddoppi della dose ogni 15 minuti. L' ultima dose è pari a 18 nocciole, il peso delle nocciole complessivamente ingerite ammonta a 30 grammi (quindi erano nocciole da 1 grammo ciascuna circa), più di quanto indicato da Bird et al nel loro documento AAAAI sul TPO pubblicato nel 2019 (per la precisione, loro indicano 3 cucchiaini da tavola di nocciole = 20 grammi di nocciole).
- A 10 minuti dal termine dell' ingestione dell' ultima dose e ad 1 ora circa dall' ingestione della terza dose, Michele comincia a starnutire, e a presentare prurito alla gola, lieve e fugace dolore addominale, tosse stizzosa, congestione nasale, angioedema palpebrale. Dopo altri 5 minuti si apprezza lieve sibilo polmonare. Sono stati somministrati nell' ordine adrenalina per via intramuscolare e Ventolin. Il miglioramento è stato rapido e Michele ha ripreso a giocare con lo smartphone.

# Domanda a risposta multipla - 1

Come mai Michele ha un test allergometrico positivo per nocciola se ogni pomeriggio mangia un cucchiaino di Nutella?

- Perché si può essere sensibilizzati senza essere allergici
- Perché un cucchiaino di Nutella non contiene abbastanza nocciole per indurre una reazione avversa in Michele
- Perché Michele ha una allergia a soglia elevata e serve un cofattore perché si verifichi una reazione avversa
- Tutte le suddette risposte potrebbero essere giuste



TABLE V. Age-appropriate portion sizes for open OFC

Allergen	Food	Protein content per serving size	Age				
			4-11 mo	1-3 y	4-8 y	9-18 y	19+ y
Egg	French toast (1 egg per 1 slice of bread)*	6 g if made with 1 large egg	$\frac{1}{2}$ -1 slice	$\frac{1}{2}$ -1 slice	1 slice	1-2 slices	1-2 slices
	Hard-boiled or scrambled egg	6 g/1 large egg	$\frac{1}{2}$ -1 egg	$\frac{1}{2}$ -1 egg	1 egg	1-2 eggs	1-2 eggs
Fish	Cooked fish†	6 g/1 oz	$\frac{1}{2}$ -1 oz	1 oz	1 oz	2-3 oz	3-4 oz
Grains	Cooked cereal	5 g per 1/4 cup dry (oatmeal or Cream of Wheat)	$\frac{1}{4}$ cup	$\frac{1}{4}$ cup	$\frac{1}{3}$ - $\frac{1}{2}$ cup	$\frac{1}{2}$ -1 cup	$\frac{1}{2}$ -1 cup
	Cooked pasta*/rice	3 g per 1/2 cup	$\frac{1}{4}$ cup	$\frac{1}{4}$ cup	$\frac{1}{3}$ - $\frac{1}{2}$ cup	$\frac{1}{2}$ -1 cup	$\frac{1}{2}$ -1 cup
	Infant cereal	1-2 g per 1/4 cup	$\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ cup	$\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ cup			
	Muffin or roll bread*	4-6 g/muffin or roll	$\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ piece	$\frac{1}{2}$ piece	$\frac{1}{2}$ -1 piece	1 piece	1 piece
	Ready-to-eat cereal	2-6 g/1 cup	$\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ cup	$\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ cup	$\frac{1}{2}$ - $\frac{3}{4}$ cup	$\frac{3}{4}$ -1 cup	$\frac{3}{4}$ -1 cup
	Slice bread	2-4 g/slice	$\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ slice	$\frac{1}{2}$ slice	$\frac{1}{2}$ -1 slice	1-2 slices	2 slices
Milk	Infant formula	2-3 g/5 oz	4-8 oz				
	Milk	8 g/8 oz		4-8 oz	4-8 oz	8 oz	8 oz
	Cottage cheese	10-14 g/4 oz	$\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ cup	$\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ cup	$\frac{1}{2}$ -1 cup	$\frac{1}{2}$ -1 cup	1 cup
	Hard cheese	6-8 g/1 oz	$\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ oz	$\frac{1}{2}$ oz	1 oz	1 oz	1 $\frac{1}{2}$ oz
	Yogurt (NOT Greek style)	8 g/8 oz	$\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ cup	$\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ cup	$\frac{1}{2}$ -1 cup	$\frac{1}{2}$ -1 cup	$\frac{1}{2}$ -1 cup
Peanut	Peanut (whole)	2 g/~8 peanuts			16 pieces	16 pieces	16 pieces
	Peanut butter	3 g/1 tbsp	1 rounded tbsp‡	1-2 tbsp	1-2 tbsp	2 tbsp	2 tbsp
	Peanut flour or peanut butter powder	3 g/1 tbsp original or 2.25 g/1 tbsp chocolate flavor	1 rounded tbsp‡	1-2 tbsp	1-2 tbsp	2 tbsp	2 tbsp
	Peanut/chocolate candy cups (full-size)	0.875 g/1 cup		1-2 candy cups	1-2 candy cups	2-3 candy cups	2-3 candy cups
Shellfish	Shellfish§	5 g/1 oz	$\frac{1}{2}$ -1 oz	1 oz	1 oz	2-3 oz	3-4 oz
Soy/legumes	Infant formula	2-3.1 g/5 oz	4-8 oz				
	Soy beverage	7 g/8 oz		4-8 oz	4-8 oz	8 oz	8 oz
	Cooked beans (kidney, black, chickpeas, lentils)	7-9 g per 1/2 cup	$\frac{1}{8}$ - $\frac{1}{4}$ cup	$\frac{1}{4}$ cup	$\frac{1}{3}$ - $\frac{1}{2}$ cup	$\frac{1}{2}$ -1 cup	1 cup
	Tofu	8 g/3 oz Firm tofu	$\frac{1}{2}$ -1 oz	1 oz	1 oz	2-3 oz	3-4 oz
	Yogurt	5 g/6 oz	$\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ cup	$\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ cup	$\frac{1}{2}$ -1 cup	1 cup	1 cup
Tree nut	Almond	3 g/11 whole nuts			11 pieces	11 pieces	11 pieces
	Almond butter (Barney butter brand)	3 g/1 tbsp	1 tbsp ‡	1-2 tbsp	1-2 tbsp	1-2 tbsp	1-2 tbsp
	Brazil nut	3 g/4.5 nuts			4 $\frac{1}{2}$ pieces	4 $\frac{1}{2}$ pieces	4 $\frac{1}{2}$ pieces
	Cashew	3 g/10 whole nuts			10 pieces	10 pieces	10 pieces
	Coconut flour	3 g/1 tbsp	1 tbsp	1-2 tbsp	1-2 tbsp	2-3 tbsp	2-3 tbsp
	Coconut milk	3 g/3 oz		3 oz	3 oz	4-8 oz	4-8 oz
	Hazelnut	3 g/3 tbsp hazelnuts or hazelnut meal			3 tbsp	3 tbsp	3 tbsp
	Pecan (halves)	3 g/25 halves			10-25 halves	25 halves	25 halves
	Pine nuts	3.5 g/3 tbsp pine nuts			3 tbsp	3-4 tbsp	4 tbsp
	Pistachio	3 g/20 whole nuts			20 pieces	20 pieces	20 pieces
	Walnut (halves)	3 g/10 halves			10 halves	10 halves	10 halves

L' uovo crudo non è previsto.

1 oncia è una porzione adeguata per l' età riguardo al pesce cotto e ad una bambina di 7 anni?

Bird e la nocciola

3 cucchiaini di nocciola = 20 grammi

# Michele e la nocciola: è anafilassi? - 1a

- Il ragazzo ha 7 anni e mezzo e qualche tempo fa presentò una anafilassi da allergia IgE-mediata alla mandorla. Attualmente mangia piccole quantità di noci, pistacchi e pinoli (per i quali ha passato un TPO) e, per tradizione mai interrotta, un cucchiaino da tavola o poco più di Nutella spalmato su una fetta di pan carrè pressocchè ogni pomeriggio.
- Il prick by prick con nocciola tostata evoca un pomfo pari a 6 mm, quello evocato dall' estratto di nocciola Lofarma è pari a 4 mm.

\* E' audace iniziare con mezza nocciola?

- Effettua il TPO con nocciola tostata, iniziando da mezza nocciola\* e proseguendo, in assenza di reazioni avverse, con raddoppi della dose ogni 15 minuti \*\*. L' ultima dose è pari a 18 nocciole, il peso delle nocciole complessivamente ingerite ammonta a 30 grammi (quindi erano nocciole da 1 grammo ciascuna circa), più di quanto indicato da Bird et al nel loro documento AAAAI sul TPO pubblicato nel 2019 (per la precisione, loro indicano 3 cucchiaini da tavola di nocciole).

\*\* Va bene questo intervallo per l' obiettivo del TPO? vedi diapositiva successiva

- A 10 minuti dal termine dell' ingestione dell' ultima dose e ad 1 ora circa dall' ingestione della terza dose, Michele comincia a starnutire, e a presentare prurito alla gola, lieve e fugace dolore addominale, tosse stizzosa, congestione nasale, angioedema palpebrale. Dopo altri 5 minuti si apprezza lieve sibilo polmonare. Sono stati somministrati nell' ordine adrenalina per via intramuscolare e Ventolin. Il miglioramento è stato rapido e Michele ha ripreso a giocare con lo smartphone.

La Nutella contiene nocciole  
per il 13% del peso

Un cucchiaino da tavola contiene  
20 grammi di Nutella

Una nocciola sgusciata  
pesa da 1 a 2 grammi

# La DOPA: la tempistica del TPO x DOPA, la latenza delle reazioni avverse, ed il ruolo dei cofattori

- L'intervallo abitualmente suggerito per il TPO incrementale è di 15-20 minuti. In questo arco di tempo accade la stragrandissima maggioranza delle reazioni avverse IgE-mediate. Raramente, può succedere che la comparsa della reazione avversa tardi fino ad 1 ora. Questo è l'intervallo che adoperiamo per decidere con quale dose iniziare una DOPA (desensibilizzazione orale per alimenti).
- Inoltre, abbiamo osservato delle reazioni avverse, in corso di procedura di DOPA, fino a 2 ore e 30 minuti dopo l'ingestione dell'alimento colpevole. Questo dettaglio, che pesa sulla organizzazione della famiglia, non è stato pubblicato. Una collega di Benevento, Iride Dello Iacono, ci ha comunicato che ha osservato lo stesso fenomeno. Le linee-guida sulla DOPA non ne parlano.
- Invece parlano, le linee-guida, dell'eventuale ruolo dei cofattori. Dalla relazione di DH di Gennaro del 17/5/23, accesso effettuato per aumento dose in corso di DOPA x LV:
  - «Dall'ultimo controllo Gennaro ha assunto Ventolin 3 puff in una sola occasione per insorgenza di fiato corto ed oppressione toracica durante una corsa effettuata **dopo 2 ore e mezza** dalla ingestione della dose di 15 gocce di latte vaccino il 23 aprile 2023»
  - Di striscio, il Ventolin gli è stato portato dal padre. Gennaro era uscito a correre senza Ventolin né tantomeno distanziatore e, soprattutto, senza autoiniettore di adrenalina



## BOX 13 Practical recommendations for patients

- Take dose daily
- Do not take dose on an empty stomach
- Do not go to the bed in the hour following a dose
- Do not do exercise in the 2-3 hours following a dose
- Reduce or withhold the dose during infections, asthma exacerbations, gastrointestinal diseases, or menses.

# Il ruolo dei cofattori nella DOPA

Marta Vazquez-Ortiz et al, CEA 2013

- **Thirty-two per cent of reactions during IP coincided with dose increases, and 12% of reactions occurred in the setting of cofactors**, affecting 47 children (58%)
- Cofactors identified (and number of children affected) were
  - post-intake lying down (12)
  - exercise (12)
  - infection (11)
  - emotional stress (8)
  - asthma exacerbation (6)
  - fasting (6)
  - tiredness (5)
  - using straw (1)
  - and NSAID intake (1)
- Fifty-five patients (67.9%) had had NSAIDs 6 hours before or after CM dose without incidences

*Pertanto, il  
56% delle  
reazioni **non**  
sono  
**prevenibili***

# Michele e la nocciola: è anafilassi? - 1c

- ...
- A 10 minuti dal termine dell' ingestione dell' ultima dose e ad 1 ora circa dall' ingestione della terza dose, Michele comincia a starnutire, e a presentare prurito alla gola, lieve e fugace dolore addominale, tosse stizzosa, congestione nasale, angioedema palpebrale. Dopo altri 5 minuti si apprezza lieve sibilo polmonare. Sono stati somministrati nell' ordine adrenalina per via intramuscolare e Ventolin. Il miglioramento è stato rapido e Michele ha ripreso a giocare con lo smartphone.



Decisione corretta?

# EAACI guideline: Anaphylaxis (2021 update)

Muraro et al, Allergy 2021

- Nel 2021, e dopo 7 anni, l' EAACI ha rinnovato la sua linea guida per l' anafilassi
- E propone, come già nel 2014, i criteri NIAID/FAAN del 2006
- In quale delle 3 definizioni potrebbe rientrare Michele?

«Michele comincia a starnutire, e a presentare prurito alla gola, lieve e fugace dolore addominale, tosse stizzosa, congestione nasale, angioedema palpebrale. Dopo altri 5 minuti si apprezza lieve sibilo polmonare.»

## BOX 1 Clinical criteria for diagnosing anaphylaxis

Anaphylaxis is highly likely when any one of the following three criteria is fulfilled:

1. Acute onset of an illness (minutes to several hours) with involvement of the skin, mucosal tissue or both (eg generalized hives, pruritus or flushing, swollen lips–tongue–uvula AND AT LEAST ONE OF THE FOLLOWING)
  - a. Respiratory compromise (eg dyspnoea, wheeze–bronchospasm, stridor, reduced PEF and hypoxemia)
  - b. Reduced BP or associated symptoms of end-organ dysfunction (eg hypotonia [collapse], syncope, incontinence)
2. Two or more of the following that occur rapidly after exposure to a likely allergen for that patient (minutes to several hours):
  - a. Involvement of the skin–mucosal tissue (eg generalized hives, itch–flush, swollen lips–tongue–uvula)
  - b. Respiratory compromise (eg dyspnoea, wheeze–bronchospasm, stridor, reduced PEF, hypoxemia)
  - c. Reduced BP or associated symptoms (eg hypotonia [collapse], syncope, incontinence)
  - d. Persistent gastrointestinal symptoms (eg crampy abdominal pain, vomiting)
3. Reduced BP after exposure to known allergen for that patient (minutes to several hours):
  - a. Infants and children: low systolic BP (age specific) or >30% decrease in systolic BP\*
  - b. Adults: systolic BP of <90 mmHg or >30% decrease from that person's baseline

PEF, peak expiratory flow; BP, blood pressure. \*Low systolic blood pressure for children is defined as <70 mmHg from 1 month to 1 year, less than  $(70 \text{ mmHg} + [2 \times \text{age}])$  from 1 to 10 years and <90 mmHg from 11 to 17 years. Reproduced from Sampson et al<sup>31</sup> with permission.



## E se volessimo essere "mondiali"?

Turner et al. World Allergy Organization Journal (2019)

Anaphylaxis is highly likely when any one of the following 2 criteria are fulfilled:

1. Acute onset of an illness (minutes to several hours) with involvement of the skin, mucosal tissue, or both (e.g. generalized hives, pruritus or flushing, swollen lips-tongue-uvula)  
*AND AT LEAST ONE OF THE FOLLOWING:*
  - a. Respiratory compromise (e.g. dyspnea, wheeze-bronchospasm, stridor, reduced PEF, hypoxemia)
  - b. Reduced BP or associated symptoms of end-organ dysfunction (e.g. hypotonia [collapse], syncope, incontinence)
  - c. Severe gastrointestinal symptoms (e.g. severe crampy abdominal pain, repetitive vomiting), especially after exposure to non-food allergens
2. Acute onset of hypotension\* or bronchospasm or laryngeal involvement<sup>a</sup> after exposure to a known or highly probable allergen<sup>b</sup> for that patient (minutes to several hours<sup>c</sup>), even in the absence of typical skin involvement.

**Table 3.** Amended criteria for the diagnosis of anaphylaxis, proposed by the WAO Anaphylaxis Committee, 2019. PEF, Peak expiratory flow; BP, blood pressure. \*Hypotension defined as a decrease in systolic BP greater than 30% from that person's baseline, OR.i. Infants and children under 10 years: systolic BP less than  $(70 \text{ mmHg} + [2 \times \text{age in years}])$ ii. Adults: systolic BP less than  $<90 \text{ mmHg}$ . a. Laryngeal symptoms include: stridor, vocal changes, odynophagia. b. An allergen is a substance (usually a protein) capable of triggering an immune response that can result in an allergic reaction. Most allergens act through an IgE-mediated pathway, but some non-allergen triggers can act independent of IgE (for example, via direct activation of mast cells). c. The majority of allergic reactions occur within 1–2 hours of exposure, and usually much quicker. Reactions may be delayed for some food allergens (e.g. alpha-gal) or in the context of immunotherapy, occurring up to 10 hours after ingestion."

Di striscio, come già visto l' anafilassi può interessare anche un solo organo. Secondo Turner et al, quest' organo può essere sia quello cardiovascolare che quello respiratorio

## Ma tornando, visto che siamo europei, all' EAACI 2021 guideline Muraro et al, Allergy 2021

- In quale delle 3 definizioni potrebbe rientrare Michele?

«Michele comincia a starnutire, e a presentare prurito alla gola, lieve e fugace dolore addominale, tosse stizzosa, congestione nasale, angioedema palpebrale. Dopo altri 5 minuti si apprezza lieve sibilo polmonare.»

### BOX 1 Clinical criteria for diagnosing anaphylaxis

Anaphylaxis is highly likely when any one of the following three criteria is fulfilled:

1. Acute onset of an illness (minutes to several hours) with involvement of the skin, mucosal tissue or both (eg generalized hives, pruritus or flushing, swollen lips–tongue–uvula AND AT LEAST ONE OF THE FOLLOWING)
  - a. Respiratory compromise (eg dyspnoea, wheeze–bronchospasm, stridor, reduced PEF and hypoxemia)
  - b. Reduced BP or associated symptoms of end-organ dysfunction (eg hypotonia [collapse], syncope, incontinence)
2. Two or more of the following that occur rapidly after exposure to a likely allergen for that patient (minutes to several hours):
  - a. Involvement of the skin–mucosal tissue (eg generalized hives, itch–flush, swollen lips–tongue–uvula)
  - b. Respiratory compromise (eg dyspnoea, wheeze–bronchospasm, stridor, reduced PEF, hypoxemia)
  - c. Reduced BP or associated symptoms (eg hypotonia [collapse], syncope, incontinence)
  - d. Persistent gastrointestinal symptoms (eg crampy abdominal pain, vomiting)
3. Reduced BP after exposure to known allergen for that patient (minutes to several hours):
  - a. Infants and children: low systolic BP (age specific) or >30% decrease in systolic BP\*
  - b. Adults: systolic BP of <90 mmHg or >30% decrease from that person's baseline

PEF, peak expiratory flow; BP, blood pressure. \*Low systolic blood pressure for children is defined as <70 mmHg from 1 month to 1 year, less than  $(70 \text{ mmHg} + [2 \times \text{age}])$  from 1 to 10 years and <90 mmHg from 11 to 17 years.

Reproduced from Sampson et al<sup>31</sup> with permission.



# Domanda a risposta multipla - 2

Michele ha presentato una anafilassi secondo le LG EAACI del 2021?

- Certamente sì
- Ovviamente no
- Secondo le LG EAACI 2021 no, tuttavia...

# Michele e la nocciola: è anafilassi? - 2

- Quando effettuo un TPO, mi «appoggio» ad un sistema a punteggio, elaborato dall' AAAAI nel 2009 e tradotto in italiano da Annamaria Bianchi e Salvatore Tripodi
- Ed in quale apparato collochereste l' angioedema palpebrale?

		Dose totale:				Dose totale:	
SCORE DEI SINTOMI							
CUTE			ALTE VIE RESPIRATORIE		BASSE VIE RESPIRATORIE		APPARATO GASTROINTESTINALE
	Prurito	Orticaria Angioedema	Starnuti Prurito Rinorrea				
<p>0 = assente</p> <p>1 = lieve - rare salve di starnutazioni, occasionali tirate su col naso</p> <p>2 = moderato - &lt;10 salve di starnuti, intermittente sfregamento del naso e/o degli occhi e/o frequenti tirate su col naso</p> <p>3 = severo - continuo sfregamento del naso e/o occhi, gonfiore pericolare e/o lunghe salve di starnuti, persistente rinorrea</p>							
Gonfiore pericolare							

## II. Upper respiratory

### A. Sneezing/ Itching

- 0 = Absent
- 1 = Mild: rare bursts
- 2 = Moderate: bursts <10, intermittent rubbing of nose / eyes / external ear canals
- 3 = Severe: continuous rubbing of nose / eyes, periorcular swelling and / or long bursts of sneezing

### B. Nasal Congestion

- 0 = Absent
- 1 = Mild: some hindrance to breathing
- 2 = Moderate: nostrils feel blocked, breathing through mouth most of the time
- 3 = Severe: nostrils occluded

### C. Rhinorrhea

- 0 = Absent
- 1 = Mild: occasional sniffing
- 2 = Moderate: frequent sniffing, requires tissues
- 3 = Severe: nose runs freely despite sniffing and tissues

### D. Laryngeal

- 0 = Absent
- 1 = Mild: throat clearing, occasional cough
- 2 = Moderate: hoarseness, frequent dry cough
- 3 = Severe: inspiratory stridor

# Domanda a risposta multipla - 2 bis

Michele ha presentato una anafilassi secondo le LG EAACI del 2021 - bis?

- Certamente sì
- Ovviamente no
- Secondo le LG EAACI 2021 no, tuttavia...

# Michele e la nocciola: è anafilassi? - 2

- Allora scrivo ad Anna Nowak - ..., prima autrice del documento AAAAI del 2009
- Dear Anna, I am writing to ask you about a small detail regarding an important paper of yours from 2009, I enclose it. On page S380 you put periocular swelling under upper respiratory and not under skin. So, do you think that if a child has stridor and periocular swelling it has only involved the upper respiratory system? That is, it has involved only one apparatus and not two? And therefore would not have had, formally, an anaphylaxis according to EAACI 2021? Thank you Stefano
- Dear Stephano, good catch! I think this must have been a carry-over from an older version of this figure and we did not pick it up. You are correct, **periocular swelling is a skin/soft tissue symptom not respiratory**. Hope all is well and healthy, Ania
- Insomma, si sono distratti

Nome e cognome \_\_\_\_\_

Data di nascita \_\_\_\_\_

**Reazione lieve/moderata:**

- Rigonfiamento delle labbra, del volto o degli occhi
- Pizzicore o prurito alla bocca
- Orticaria oppure reazione cutanea pruriginosa
- Dolore addominale o vomito



- Resta con il bambino. Chiedi aiuto se necessario.
- Localizza gli autoiniettori di adrenalina.
- Somministra un antistaminico  
farmaco \_\_\_\_\_ dose \_\_\_\_\_
- Osserva lo sviluppo di eventuali sintomi più gravi.
- Numero di telefono di un genitore / contatto di emergenza: \_\_\_\_\_

**Individua i SEGNI DELL'ANAFILASSI (reazione allergica potenzialmente mortale):**

**A: AIRWAY (Vie aeree)**

- Tosse persistente
- Raucedine
- Deglutizione difficoltosa
- Rigonfiamento della lingua

**B: BREATHING (Respiro)**

- Respiro difficoltoso o rumoroso
- Sibili o tosse persistente

**C: CIRCULATION (Circolo)**

- Vertigine persistente
- Pallore o ipotonia
- Sonnolenza improvvisa
- Collasso/Perdita di coscienza

**SE ALMENO UNO DEI SEGNI CITATI E' PRESENTE:**

1. Metti il bambino disteso con le gambe alzate (se respira male, mettilo seduto con le gambe sollevate e piegate)



2. Usa l'autoiniettore di adrenalina senza indugiare: Dispositivo: \_\_\_\_\_ Dose: \_\_\_\_\_
3. Componi il 112 per chiamare l'ambulanza e dici "ANAFILASSI" (sillabando A-NA-FI-LA-SSI)

**\*\*\* SEI HAI DUBBI, USA L'ADRENALINA \*\*\***

**DOPO AVER SOMMINISTRATO L'ADRENALINA:**

1. Resta con il bambino fino all'arrivo dell'ambulanza. NON farlo alzare in piedi.
2. Comincia la rianimazione cardio-polmonare se non ci sono segni di vita.
3. Chiama il genitore o il contatto di emergenza
4. Se non osservi miglioramento dopo 5-10 minuti, somministra un'altra dose di adrenalina utilizzando un secondo autoiniettore, se disponibile.

Puoi chiamare il 112 da qualsiasi telefono, anche da un cellulare senza credito.

Dopo l'anafilassi è raccomandata l'osservazione in ambiente ospedaliero.

# Il piano di azione

Il piano di azione per «laici» è più «conservativo», giustamente

## Autoiniettori FASTJEKT o JEXT

1. Prendere la siringa e rimuovere il tappo di sicurezza



2. Appoggiare l'estremità dell'iniettore sul terzo medio della coscia (parte anterolaterale)



3. Premere con forza sulla pelle fino a sentire un click e tenere premuto per 10 secondi



4. Estrarre la siringa e massaggiare la sede di iniezione

## Autoiniettore CHENPEN

1. Rimuovere la protezione nera



2. Rimuovere il tappo grigio di sicurezza tirando come indicato



3. Appoggiare l'estremità aperta sulla parte esterna del terzo medio della coscia



4. Premere il bottone rosso di attivazione e tenere per 10 sec. L'indicatore di iniezione diventa rosso.



5. Estrarre la siringa e massaggiare la sede di iniezione. Coprire l'ago con l'estremità larga della protezione nera.

# Non sono stati i soli a distrarsi - 1

- Non solo Anna e l' AAAAI
- L' EAACI, nelle sue LG sull' anafilassi del 2021 (1<sup>a</sup> autrice Antonella Muraro), pone l' indicazione alla prescrizione dell' autoiniettore di adrenalina in caso di DOPA tra quelle «considerabili»
- Motiva questo suo suggerimento con la voce bibliografica n. 80
  - Cosa vi attendereste di leggere nella voce bibliografica n. 80?

## BOX 4 Indications for the prescription of self-injectable adrenaline

Recommendation	Key references	Rationale
<b>Absolute indications for adrenaline autoinjectors</b>		
Previous anaphylaxis triggered by food, latex or aeroallergens	58,59	High risk of recurrent anaphylaxis
Previous exercise-induced anaphylaxis	60	High risk of recurrent anaphylaxis
Previous idiopathic anaphylaxis	61	High risk of recurrent anaphylaxis
Co-existing unstable or moderate to severe, persistent asthma and a food allergy*	62,63	Asthma is a risk factor for experiencing anaphylaxis in the context of food allergy
Hymenoptera venom allergy in untreated patients with more than cutaneous/mucosal systemic reactions or high risk of re-exposure	25,64	High risk of recurrent anaphylaxis
During and after VIT, in patients with more than cutaneous/mucosal systemic reactions if risk factors for relapse are present		
Underlying systemic mastocytosis in adults with any previous systemic reaction. Children with very severe skin involvement (>50% body surface) and increased basal serum tryptase levels (>20 ng/ml) and with blistering in the first three years of life	65-68	Systemic mastocytosis is associated with a high risk of recurrent anaphylaxis and it is not possible to identify individual at-risk patients
<b>Consider prescribing adrenaline autoinjectors with any of the following additional factors (especially if more than one is present)</b>		
Previous mild-to-moderate allergic reaction* to foods known to be associated with anaphylaxis in patient's region (eg peanut and/or tree nut, cow's milk, sea food depending on triggers for anaphylactic reactions at that location)	69-74	Relatively high risk of experiencing anaphylaxis in future with any peanut or tree nut allergy in many countries. Increasing number of fatal anaphylaxis with cow's milk in school-age children and young adults. Seafood is an important hidden allergen in some countries.
Teenager or young adult with a food allergy with previous mild-to-moderate reactions*	75,76	This age group is at higher risk of experiencing anaphylaxis due to their life style or risk behaviours
Remote from medical help or prolonged travel abroad in the context of previous mild-to-moderate allergic reaction to a food, Hymenoptera venom, latex or aeroallergens	77	Medical help may not be easily available during travel. Risks are more difficult to control due to language barriers and new foods.
Previous mild-to-moderate allergic reaction to traces of food*	43,77,78	Contact with a large amount of the food in future may result in a more severe reaction
Hymenoptera venom or drug allergy in patients with more than cutaneous/mucosal systemic reactions and cardiovascular disease	5,79	Cardiovascular diseases appear to be associated with a greater risk of severe or fatal anaphylaxis (venom and drug anaphylaxis)
Oral immunotherapy for food allergy	80	Anaphylaxis is a known adverse effect of oral immunotherapy for food allergy


\*Excluding pollen food allergy syndrome unless patient has previously experienced systemic symptoms. VIT: Hymenoptera venom immunotherapy. Supporting references taken from the anaphylaxis systematic review with additional ones taken from a specific review of the literature focused on indications.



# Non sono stati i soli a distrarsi - 2

- 80. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. Allergy. 2018;73(4):799-815.
- E l' ultima frase del box 12 di questa LG, sempre dell' EAACI, recita: «Provision of emergency kit with copy of emergency action plan and adrenaline auto-injector for treatment of anaphylaxis.»
- E' interessante che alcuni degli autori della LG EAACI sulla DOPA del 2018 hanno firmato anche la LG EAACI sull' anafilassi del 2021 (per esempio Antonella Muraro e Stefania Arasi, ma anche Graham Roberts e Carsten Bindslev-Jensen, e naturalmente Susanne Halken).

## BOX 12 Summary of the management

- Provision of individualized schedule, clearly written in simple non-medical language. It should include personal identification data (name, address, contact details of the parents, guardian, a next of kin, and family doctor).
- Copy of schedule should be kept by the patients or his/her caregiver(s), and their family doctor.
- Clear identification of food allergen to be administered during FA-AIT.
- Clear explanation that FA-AIT escalation dose(s) has to be administered in clinical specialized setting under strict medical supervision properly equipped for treatment of potentially severe allergic reactions.
- The risk of reaction caused by FA-AIT should be explained to the patient and his/her caregiver before starting FA-AIT.
- Provision of emergency kit with copy of emergency action plan and adrenaline auto-injector for treatment of anaphylaxis. 

# Michele e la nocciola: quali domande porre?

- Le domande da porre nel caso di una reazione avversa da sospetta allergia alimentare sono state codificate dall' EAACI nel lontano 2014, in occasione della stesura delle linee guida per AA pubblicate in quell' anno.
- Sono una buona occasione per un rapido ripasso delle principali informazioni su questo argomento
- Le domande sono dell' EAACI, i commenti a ciascuna di esse sono miei



# Principali domande anamnestiche nel caso di sospetta allergia alimentare - 1 (modificato da Muraro et al, Allergy 2014)

- **Quali sono stati esattamente i sintomi?**
  - Bisogna che i sintomi siano compatibili con quelli evocabili da una reazione allergica ad alimenti. Per esempio, l'orticaria ed l'angioedema lo sono, e così il vomito.
  - Ed invece la cefalea o l'artralgia non lo sono. O l'aumento di peso.
- **Quale è stata la tempistica della loro comparsa e quello della risoluzione?**
  - Le AA IgE-mediate compaiono, con rare eccezioni, dopo pochi minuti dall'ingestione dell'alimento colpevole, di solito entro 15-20 minuti.
  - Le eccezioni sono costituite, per esempio, dalla AA a soglia elevata o da sommazione (che necessita di un cofattore che può intervenire anche ore dopo l'ingestione dell'alimento colpevole) oppure dalla sindrome della alfa-galattosidasi (o allergia alla carne rossa). La prima un tempo era nota come Anafilassi da sforzo fisico cibo-dipendente, la sigla in inglese era FDEIA.
  - I sintomi delle AA non IgE-mediate, per esempio il vomito ripetuto tipico della Sindrome della Enterocolite Allergica (SEA) acuta, possono insorgere tra 1 e 4 ore. La risoluzione dei sintomi avviene in poche ore, al massimo 6-8, anche senza terapia farmacologica.
- **Quale alimento ha indotto la reazione? Si tratta di un allergene tipico per l'età e l'area geografica?**
  - Il latte vaccino, l'uovo di gallina, la nocciola, l'arachide, il pesce, i crostacei sono tipici alimenti responsabili di AA nei bambini ed in Italia. Anche i vegetali naturalmente, come la pesca, soprattutto se crudi.
  - Altri come la fragola, il pomodoro ed il cacao non lo sono quasi mai, nonostante quanto si pensi comunemente.
  - Negli adulti, i crostacei o anche i vegetali crudi.

# Principali domande anamnestiche nel caso di sospetta allergia alimentare -2 (modificato da Muraro et al, Allergy 2014)

- **La reazione è riproducibile?**
  - Se un individuo è allergico ad un alimento, presenterà una reazione avversa ogni volta che lo ingerisce, non sono ammesse ingestioni innocue dopo l' esordio dell' allergia, almeno se l' alimento è ingerito nella stessa forma che è stata associata alla reazione avversa.
  - Le eccezioni a questa regola sono rare. Lo è l' AA a soglia elevata o da sommazione, dove non basta l' ingestione dell' alimento colpevole a causare la reazione avversa, serve un cofattore, di solito lo sforzo fisico.
- **La reazione è accaduta dopo ingestione di alimento processato o crudo?**
  - La "processazione", o lavorazione, dell' alimento può ridurne l' allergenicità. La processazione più comune è la cottura, particolarmente se ad alte temperature e per tempo prolungato, e gli alimenti che più subiscono modifiche nella loro allergenicità sono il latte vaccino e l' uovo di gallina, ed i vegetali se sono coinvolti allergeni labili.
  - E' frequente che un bambino allergico al latte vaccino pastorizzato o all' uovo crudo o poco cotto tolleri lo stesso alimento se cotto al forno (per esempio, ad almeno 180 °C per almeno 30 minuti).
  - Gli individui con la sindrome "polline-frutta" (tipicamente affetti da rinite da allergia a pollini e sindrome orale allergica all' ingestione di frutta e verdure crudi) quasi sempre tollerano i vegetali responsabili dei sintomi (prurito al cavo orale, edema delle labbra) se cotti. Vedi questionario nella diapositiva successiva
- **Quale è stata la via di esposizione all' alimento?**
  - Talvolta, i bambini hanno una allergia all' alimento che si esprime solamente con una orticaria da contatto e non con sintomi da ingestione. Questo avviene più facilmente se la pelle del bambino è "delicata" o iper-reattiva, come nei bambini con dermatite atopica. E se la proteina coinvolta è «gastrolabile».
  - Un esempio, è l' orticaria da contatto da allergia al kiwi: se il bambino, di solito affetto da dermatite atopica, tocca con le mani il kiwi sbucciato e poi si tocca il volto, nelle zone toccate si presentano eritema e pomfi; se invece, il bambino mangia il kiwi, senza che il frutto o il suo succo tocchino la pelle, non succede nulla di male.

# Principali domande anamnestiche nel caso di sospetta allergia alimentare - 3 (modificato da Muraro et al, Allergy 2014)

- **Quanto cibo è stato mangiato prima di presentare la reazione avversa?**
  - Solitamente basta una piccola quantità di alimento per scatenare la reazione avversa.
  - Più raramente, serve ingerire una quantità grande, può essere il caso dell' AA a soglia elevata o da sommazione, sopra citata. L' AA a soglia elevata o da sommazione è, al momento riconosciuta solamente per le forme IgE-mediate (non per la SEA dunque).
  - A proposito di SEA, non è nota la quantità minima necessaria a provocare una reazione avversa, perché, a causa della latenza di comparsa della reazione, il bambino ha il tempo di terminare il pasto. Se la DOPA x SEA dovesse avere un futuro (e lo avrà), ciò potrebbe aiutare a verificare la dose soglia anche per questi pazienti.
- **Il paziente ha effettuato uno sforzo fisico, ha assunto alcol o farmaci come gli antiinfiammatori non steroidei?**
  - Si tratta appunto dell' AA a soglia elevata, che necessita di un cofattore perché la reazione allergica si verifichi, non è sufficiente la sola ingestione dell' alimento colpevole.
- **Altri alimenti correlati sono ingeriti senza reazioni avverse?**
  - Se un bambino ha sintomi allergici se mangia, per esempio, una pesca (magari con la buccia), bisogna chiedere se ha gli stessi sintomi o no con alimenti correlati come la mela, l' albicocca, la ciliegia, in genere le rosacee.
  - Se ci si dice di una sospetta allergia al latte vaccino in un bambino che beve tranquillamente il latte di capra, e allora quasi certamente quel bambino non sarà allergico al latte vaccino, tanto sono simili i 2 alimenti.

# Principali domande anamnestiche nel caso di sospetta allergia alimentare - 4 (modificato da Muraro et al, Allergy 2014)

- **Il paziente ha una rinite da allergia a pollini?**
  - Talvolta, in particolare in età adolescenziale oppure oltre, accade che il paziente racconti di aver sempre mangiato un certo vegetale senza disturbi e invece poi improvvisamente l' ingestione dello stesso vegetale, di solito crudo, gli provoca prurito al cavo orale e alla gola, edema delle labbra, insomma la cosiddetta Sindrome Orale Allergica (SOA).
  - In questo caso, bisogna domandare se il paziente ha una rinite da allergia a pollini. Alcuni allergeni dei pollini sono simili a quelli di vegetali commestibili ed il paziente reagirà a questi ultimi solamente dopo essere diventato allergico ai pollini.
- **Il paziente è allergico al lattice?**
  - Non bisogna dimenticare di indagare se ci sono state reazioni avverse a seguito di contatto con il lattice (per esempio indossando guanti da cucina o soffiando dentro ad un palloncino), nei pazienti che hanno una allergia al kiwi, all' avocado o alla castagna.
  - Infatti, il lattice e questi 3 vegetali hanno degli allergeni che si somigliano.

# Beatrice - La Sequenza

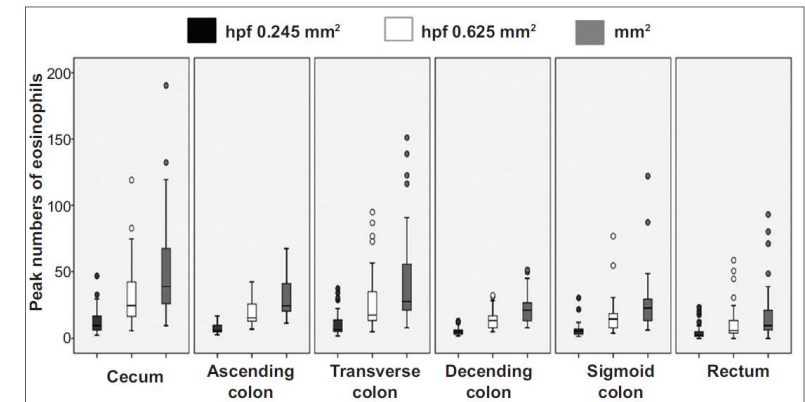
Età	Evento
1 mese e 8 giorni	Comparsa di sanguinamento rettale
2 mesi e 8 giorni	Inizio dieta madre nutrice priva di latte vaccino
3 mesi e 18 giorni	Visita allergologica, dieta inefficace, suggerimento di eliminare l' uovo
3 mesi e 20 giorni	Inizio dieta madre nutrice priva anche di uovo di gallina
3 mesi e 23 giorni	Abbondante sanguinamento rettale, ricovero ospedaliero
3 mesi e 25 giorni	Scomparsa del sanguinamento rettale
4 mesi e 5 giorni	Reintroduzione nella dieta della madre nutrice di latte vaccino e uovo di gallina
Fino a 11 mesi	No sanguinamento rettale



# In ospedale

Limite inferiore della norma  
per la fascia 3-6 mesi di età

- Emoglobinemia = 9.5 g/dl (Il 19/10 era 12.5, il 7/11 era 10.7)
- Ferritinemia = 18 ng/ml
- Normali o negativi risultavano i seguenti esami: prove emocoagulative, indici di infiammazione (PCR negativa), coprocultura per germi comuni, esami parassitologici delle feci, calprotectina fecale, ecografia addome, scintigrafia intestinale con Tc, ricerca del CMV su urine, feci, tampone faringeo e sangue
- La rettoscopia documentava la presenza di un quadro di proctite con presenza di piccole afte nel retto.
- L' esame istologico delle biopsie multiple della mucosa rettale documentava lieve-moderato infiltrato infiammatorio linfoplasmacellulare della lamina propria con aggregati linfoidi; si osservavano inoltre alcuni granulociti eosinofili nella lamina propria che solo focalmente raggiungevano il numero di 25 su un campo ad alto ingrandimento (HPF). Vedi figura tratta da Koutri et al 2020



**Figure 3** Peak numbers of eosinophils in the colonic biopsies in the whole cohort of children. Median (interquartile range) of peak counts of eosinophils /high power field 0.245 mm<sup>2</sup> and 0.625 mm<sup>2</sup>, and /mm<sup>2</sup> in the cecum (37 biopsies), ascending colon (28 biopsies), transverse colon (44 biopsies), descending colon (31 biopsies), sigmoid colon (37 biopsies) and rectum (41 biopsies) were as follows: cecum: 9.5 (6.1-17.3), 24.2 (15.5-44.2) and 38.7 (24.8-70.7), respectively; ascending colon: 5.9 (4.8-10.1), 15 (12.2-25.7) and 24 (19.6-41.2), respectively; transverse colon: 6.7 (5.1-13.9), 17 (13-35.5) and 27.2 (20.8-56.7), respectively; descending colon: 5.1 (3.1-6.7), 13 (8-17) and 20.8 (12.8-27.2), respectively; sigmoid colon: 5.5 (3.1-7.3), 14 (8-18.6) and 22.4 (12.8-29.7), respectively; rectum: 2.4 (1.6-5.3), 6 (4-13.5) and 9.7 (6.4-21.6), respectively



# **Quale diagnosi possiamo emettere per Beatrice?**

Vediamo cosa direbbe Maurizio

# Maurizio dixit

(Mennini et al. World Allergy Organization Journal, 2020)

Seguite le stelle rosse e arriverete ad “observe”

Nel caso di Beatrice dunque, il protocollo di diagnosi di gestione proposto da Maurizio non parrebbe offrire una vera e propria alternativa diagnostica alla FPIAP (che è il sospetto da cui parte, o quasi, l’ algoritmo), almeno non esplicitamente.

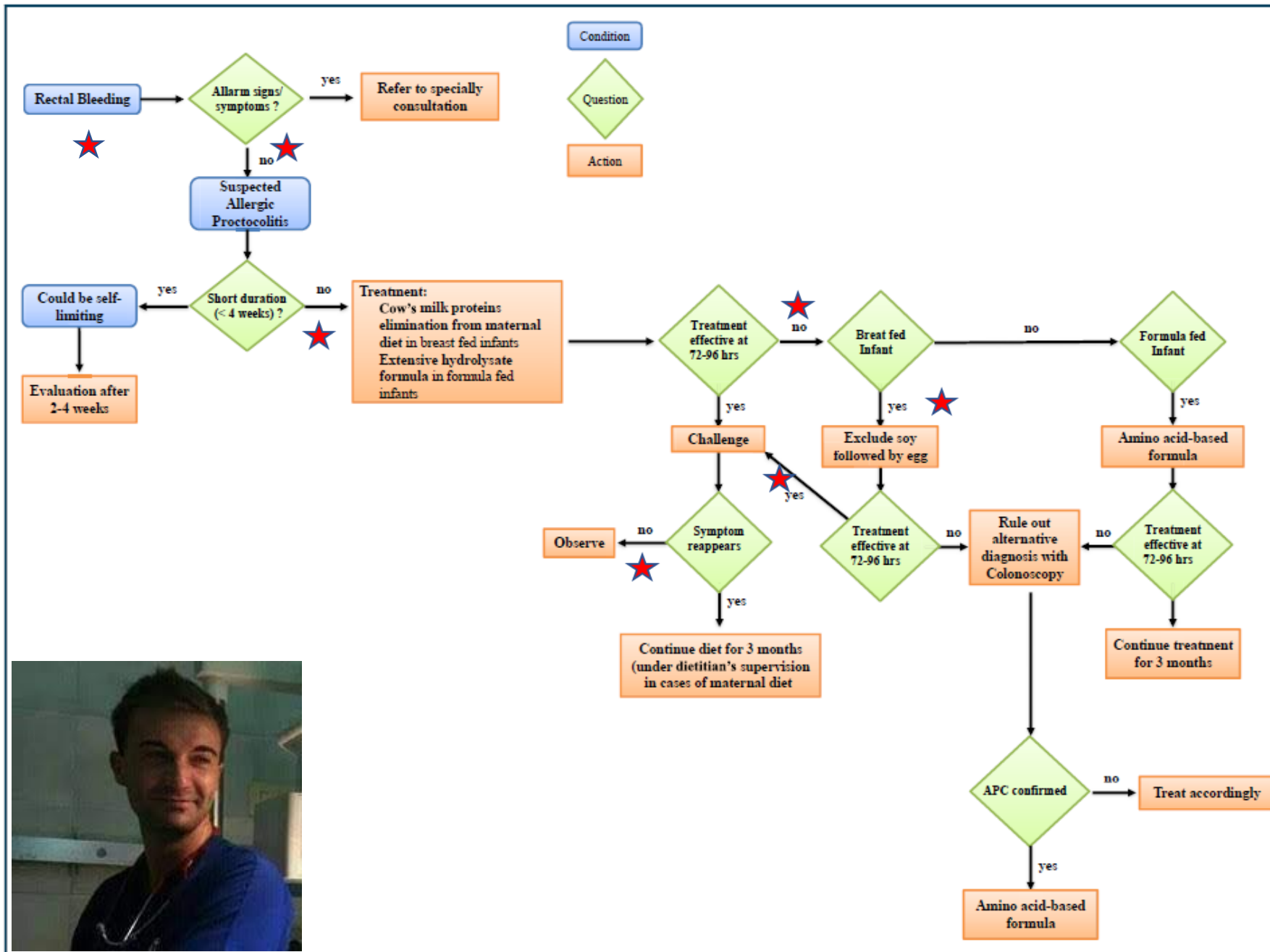
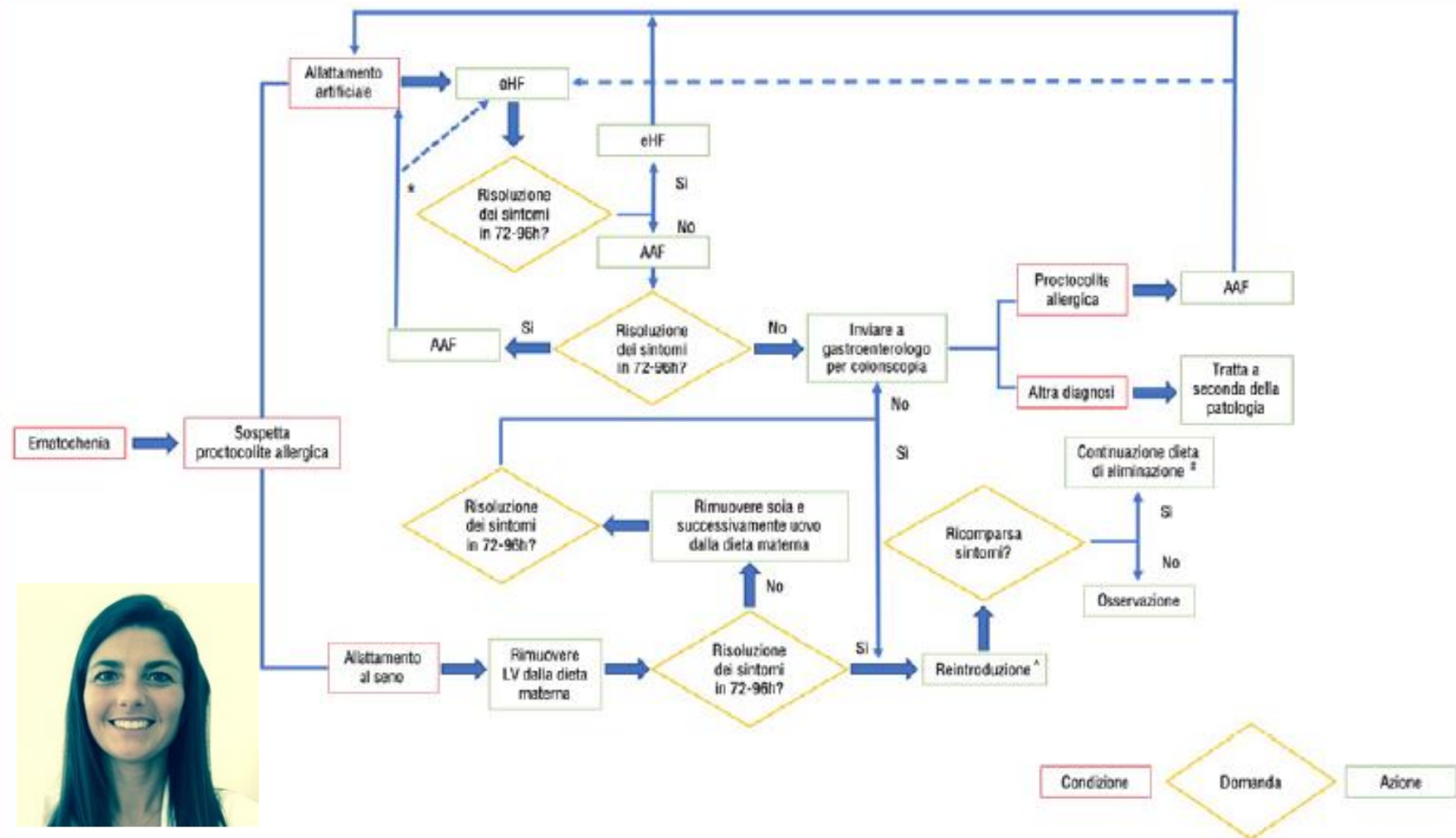


Fig. 1 Protocol of diagnosis and management of FPIAP. Alarm signs and symptoms: severe perianal disease, abdominal distension, growth failure, anaemia, poor general conditions

# Simona dixit

(Barni et al. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2023;37(04):2-14)

La Commissione SIAIP Allergie Rare propone l' algoritmo a fianco.  
Contrariamente a Mennini et al, non è previsto un periodo iniziale di osservazione senza nessun intervento.  
L' approccio si fonda, anche in questo caso, sulla eliminazione dietetica e, in caso di mancata risposta entro massimo 2 settimane, sulla colonscopia.



AAF: miscela aminoacidica; eHF: idrolisato estensivo; LV: latte vaccino. \* Sotto la supervisione della dietista. <sup>A</sup> A domicilio se *skin prick test* per alimento indice negativo; in ambiente protetto se *skin prick test* positivo. \* Da miscela aminoacidica si passa direttamente a latte artificiale, eccetto in casi selezionati dove si può passare a idrolisato estensivo (vedi testo).

# Tania - 1

Insomma nella proctocolite allergica si capovolge l' assunto delle allergie alimentari infantili secondo il quale non è necessario allargare la dieta di eliminazione alla madre nutrice. Come se, proprio in questa malattia, disponessimo di una dozzina (almeno) di studi clinici randomizzati che spingessero nella direzione del capovolgimento dell' assunto. E invece ....



- Nel 2006, Arvola et al pubblicarono su Pediatrics quello che finora è rimasto l' unico studio randomizzato e controllato sull' argomento
- The study involved 40 consecutive infants (mean age: 2.7 months) with visible rectal bleeding. Most of the infants (68%) were fully breastfed. At enrollment the infants were randomly allocated to receive a cow's milk-elimination diet (n = 19) or continue their previous diet (n = 21) for 1 month. The follow-up visits were scheduled 1 month later and at the age of 1 year.
- When evaluated in whole groups, a cow's milk-elimination diet did not affect the duration or severity of rectal bleeding during follow-up.
- However, in patients who were later diagnosed to have cow's milk allergy, random assignment to a cow's milk-elimination diet tended to shorten the duration of rectal bleeding as compared with those who were randomly assigned to continue their normal diet.

## Tania - 2

- Cow's milk allergy was confirmed by the reappearance of rectal bleeding and atopic eczema after reintroduction of cow's milk to the diet of the infant in 1 case and to the lactating mother in another after a 1-month elimination period  $2/19 = 10.5\%$ .
- Cow's milk challenge is thus essential in infants who become symptom-free during a cow's milk-free diet to reduce the number of false-positive cow's milk-allergy diagnoses (vedi diapositiva successiva)
- E allora, traslando dal latte vaccino all' uovo di gallina, il fatto che Beatrice **non** abbia ripreso a sanguinare dopo la reintroduzione dell' uovo nella dieta della madre nutrice, come lo dobbiamo interpretare?

*Per esempio ...*

# Induced proctocolitis – oral food challenge should be done to confirm the diagnosis of cow's milk allergy in neonates?

## Aguirre et al, 2022

- Median age at OFC was 6.3 months old.
- Median of length of the elimination period before OFC was 5.9 months.
- OFC was negative in 33/42 (79%) patients and positive in 9/42 (21%).
- The main symptom observed in patients with positive OFC was blood in stools.

### Symptoms presented at OFC

rash

vomiting

Blood in stools

blood in stools, restlessness, rash

blood in stools

rash

non-bloody diarrhea

blood in stools, restlessness

blood in stools

Insomma, 5/42 (12%)  
TPO positivo per sangue



## Tania - 2

- Cow's milk allergy was confirmed by the reappearance of rectal bleeding and atopic eczema after reintroduction of cow's milk to the diet of the infant in 1 case and to the lactating mother in another after a 1-month elimination period  $2/19 = 10.5\%$ .
- Cow's milk challenge is thus essential in infants who become symptom-free during a cow's milk-free diet to reduce the number of false-positive cow's milk-allergy diagnoses
- E allora, traslando dal latte vaccino all' uovo di gallina, il fatto che Beatrice **non** abbia ripreso a sanguinare dopo la reintroduzione dell' uovo nella dieta della madre nutrice, come lo dobbiamo interpretare?

*Per esempio ...*

E' possibile che Beatrice abbia raggiunto la tolleranza proprio poco prima che la madre nutrice reintroducesse latte e uovo nella sua dieta?

# Beatrice - La Sequenza

Età	Evento
• 1 mese e 8 giorni	Comparsa di sanguinamento rettale
• 2 mesi e 8 giorni	Inizio dieta madre nutrice priva di latte vaccino
• 3 mesi e 18 giorni	Visita allergologica, dieta inefficace, suggerimento di eliminare l' uovo
• 3 mesi e 20 giorni	Inizio dieta madre nutrice priva anche di uovo di gallina
• 3 mesi e 23 giorni	Abbondante sanguinamento rettale, ricovero ospedaliero
• 3 mesi e 25 giorni	Scomparsa del sanguinamento rettale
• 4 mesi e 5 giorni	Reintroduzione nella dieta della madre nutrice di latte vaccino e uovo di gallina
• Fino a 11 mesi	No sanguinamento rettale

# Ania (Anna Nowak-Wegrzyn, Allergy Asthma Proc 2015)



- Possibile, ma poco probabile
- Scrive infatti Ania:
- “Rechallenge **within the first six months** usually induces recurrence of bleeding within 72 hours.
- E continua:
- “Infants with proctocolitis **become tolerant to the offending food by one to three years of age** and the majority achieves clinical tolerance by one year.”
- Ma anche:
- “Up to 20% of breastfed infants have **spontaneous resolution** of bleeding without changes in the maternal diet.”

# Alla fine, e insomma - 1

- Quando uno ricalcolga e non succede nulla, che dice ai genitori, e magari anche a Beatrice?
- Se cerchiamo tra le diagnosi differenziali di un sanguinamento rettale, in particolare in quelle di Ania del 2015, troviamo l'elenco mostrato nella tabella accanto.
- Da UpToDate, Patel et al aggiungono (fino ai 2 anni di età): Meckel's diverticulum, Lymphonodular hyperplasia, GI duplication cyst, Eosinophilic GI disease, Infantile and very early-onset inflammatory bowel disease

Table 6. Differential diagnosis of rectal bleeding in infancy

Severe	Necrotizing Enterocolitis Sepsis Hirschprung's disease Intussusception Volvulus FPIES
Mild/moderate	Anal fissure Perianal dermatitis/excoriations Gastrointestinal infection ( <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Yersinia sp</i> , parasites) Coagulation disorders Vitamin K deficiency FPIAP

FPIES = food protein-induced enterocolitis syndrome;  
FPIAP = food protein-induced allergic proctocolitis.

# Alla fine, e insomma - 2



- In particolare, Nishaben (ndr: Patel) et al scrivono su UpToDate che se “Well infant or child” ...
  - Anal fissure (all age groups). Typical features are small recurrent rectal bleeding, often with constipation and/or anal symptoms
  - Milk- or soy protein-induced colitis (infants). Typical features are small to moderate bleeding, often with mucous in stool, with or without abdominal pain and diarrhea
  - Juvenile polyps (preschool-aged children and older). Typical features are normal appearing stool, often with recurrent bleeding
  - Meckel's diverticulum (especially in children younger than two years). Consider if above diagnoses are excluded, particularly if bleeding is of large volume and/or recurrent.
- Beatrice non rientra in nessuna di esse.
- E quindi?



# E quindi .... Stefania

- Stephanie Leonard (Curr Allergy Asthma Rep. 2017) reports that some studies have questioned whether **allergic proctocolitis may be overestimated** as cause of rectal bleeding in infants.
- Leonard mentions some studies in which some infants rectal bleedings resolved without dietary changes or did not reappear following reintroduction of the suspected food.
- In neonates, Jang et al (Eur J Pediatr. 2012) named this condition as **Idiopathic Neonatal Transient Colitis** and found it in 14/16 (87.5%) of the subjects they studied.



# Conclusioni - 1 (ovvero de La PINA)

La Pina secondo  
Google



- Non siamo riusciti a dimostrare che Beatrice rispondesse ai criteri di diagnosi per la proctocolite allergica.
- “Diagnosis is based on clinical symptoms, a good response to an allergen-free diet and the recurrence of symptoms during the allergy challenge test”, ci ricorda Maurizio sin dall’ abstract.
- E quindi noi proponiamo che Beatrice abbia avuto La **PINA** (meglio) o La **PENA**.
- **P**roctocolite **I**nfantile **N**on **A**llergica oppure, visto che la rettoscopia l’ ha pur sempre fatta, **P**roctocolite **E**osinofila **N**on **A**llergica.
- In inglese, per gli irriducibili, potrebbe suonare **N**on **A**llergic **B**enign **I**nfantil **P**roctocolitis → **NABIP** (meno suggestivo della PINA a mio parere, la sigla in sè non significa nulla).

# Conclusioni - 2 (ovvero de La PINA)

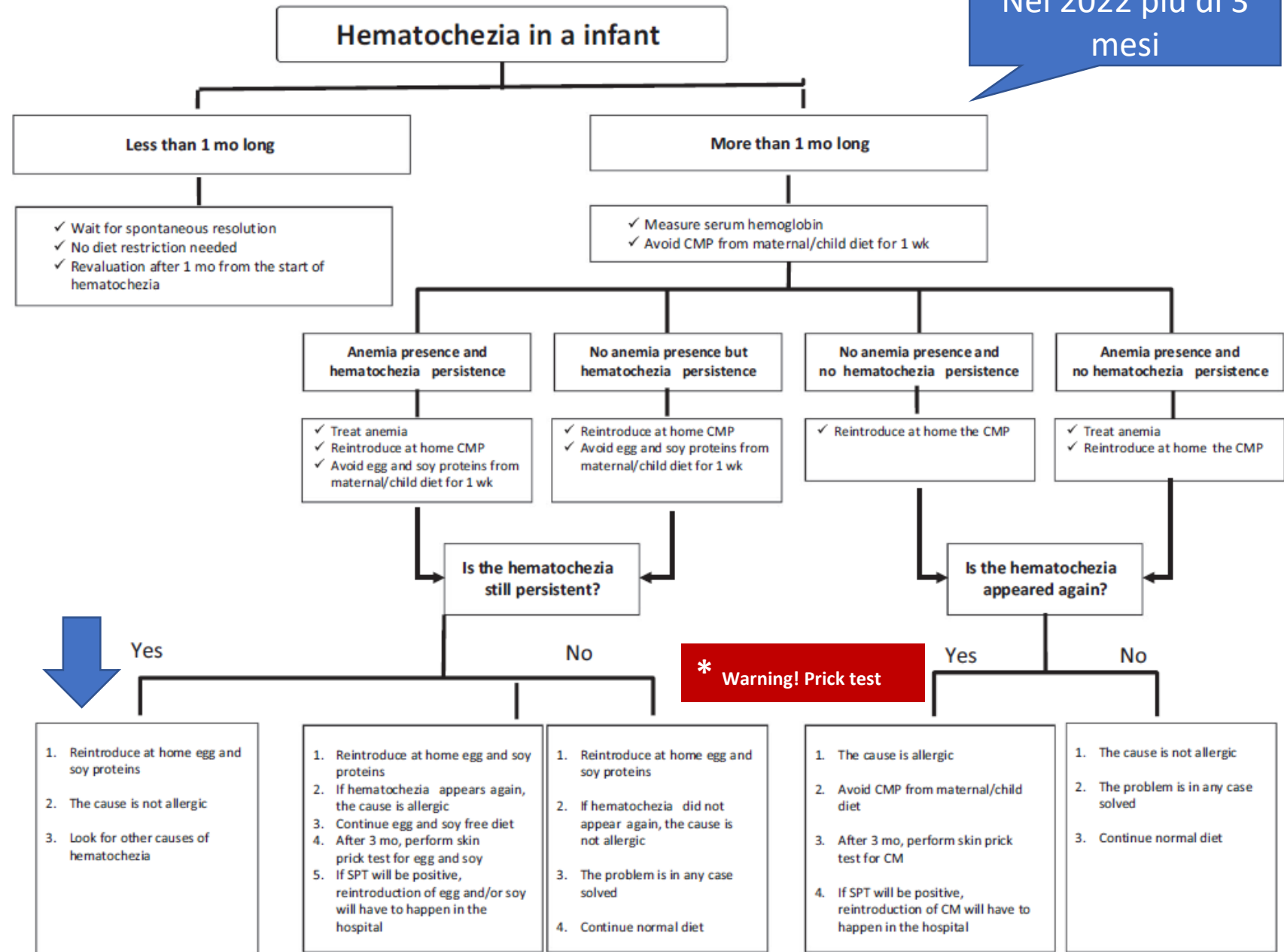
Noi proponiamo che la PINA (o NABIP) debba essere sospettata nel caso che

- il lattante abbia una età inferiore a sei mesi;
  - siano assenti segnali di allarme;
  - il sanguinamento rettale sia iniziato da meno di 3 mesi e non sia grave.
- 
- In questa situazione non suggeriremmo particolari provvedimenti se non la vigile attesa come si usa dire.
  - Di seguito un algoritmo un po' più articolato e datato 2018

# Conclusioni - 3

- Questo lo abbiamo pensato nel 2017 e pubblicato nel 2018
- A distanza di 5 anni, qualcosa cambieremmo
- Assumendo che il lattante stia peraltro bene, che esiste la **PINA** e che la prognosi di ques' ultima è buona, oggi:
  - Aspetteremmo almeno fino a 3 mesi prima di un tentativo dietetico
  - E se ci trovassimo nella casella indicata dalla freccia azzurra, cercheremmo per altre cause solo se:
    - La perdita di sangue fosse cospicua
    - Fosse presente anemia
    - La persistenza della perdita di sangue superasse l' anno di vita
    - L' ansia ci divorasse

Nel 2022 più di 3 mesi



**FIGURE 1** A new proposal for the management of the infant with suspected FPIAP. FPIAP, food protein-induced allergic proctocolitis; CMP, cow's milk proteins; SPT, skin prick test

# \* Warning! Prick test

- Il 18 novembre 2020, all'età di 3 mesi e 18 giorni, Beatrice effettua i prick test per latte vaccino (e ci si potrebbe chiedere perché) che risultano negativi.
- “Tests for IgE-mediated food hypersensitivity are negative or inconsistent and usually not useful for the diagnosis of FPIAP ...
- With **negative skin-prick tests** and serum food-specific IgE antibody levels, food introduction typically takes place at home, with **gradual increase** from 1 oz/day to full feedings over two week” (Anna Nowak-Wegrzyn, Allergy Asthma Proc 2015)

76

P.G. Cetinkaya et al. / Ann Allergy Asthma Immunol 126 (2021) 75–82

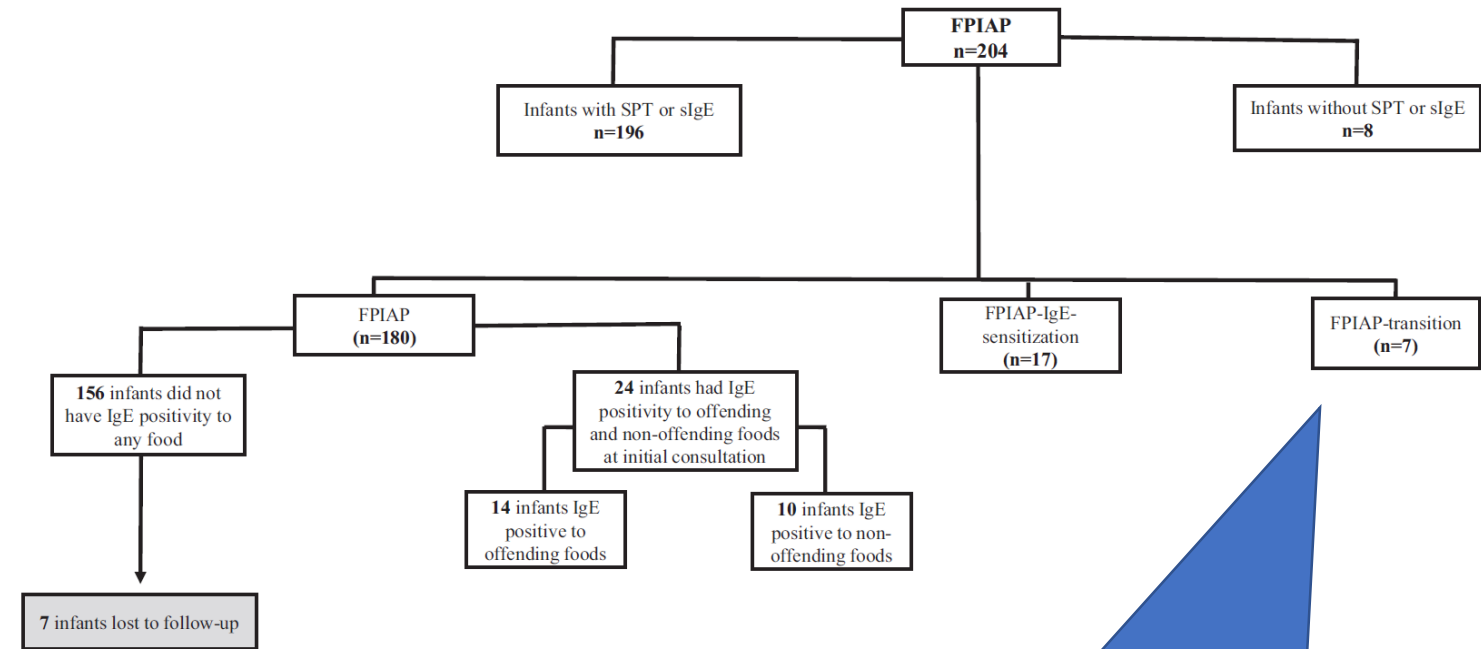


Figure 1. Distribution of the study population according to the diagnosed groups. FPIAP, food protein–induced allergic pro...; SPT, skin prick test.

The exact mechanism of the shift from non IgE-mediated allergy to IgE-mediated phenotype to offending foods is unknown. This shift has been attributed to the **extended elimination period** of offending foods.

## Conclusioni - 3b (ovvero de La PINA)

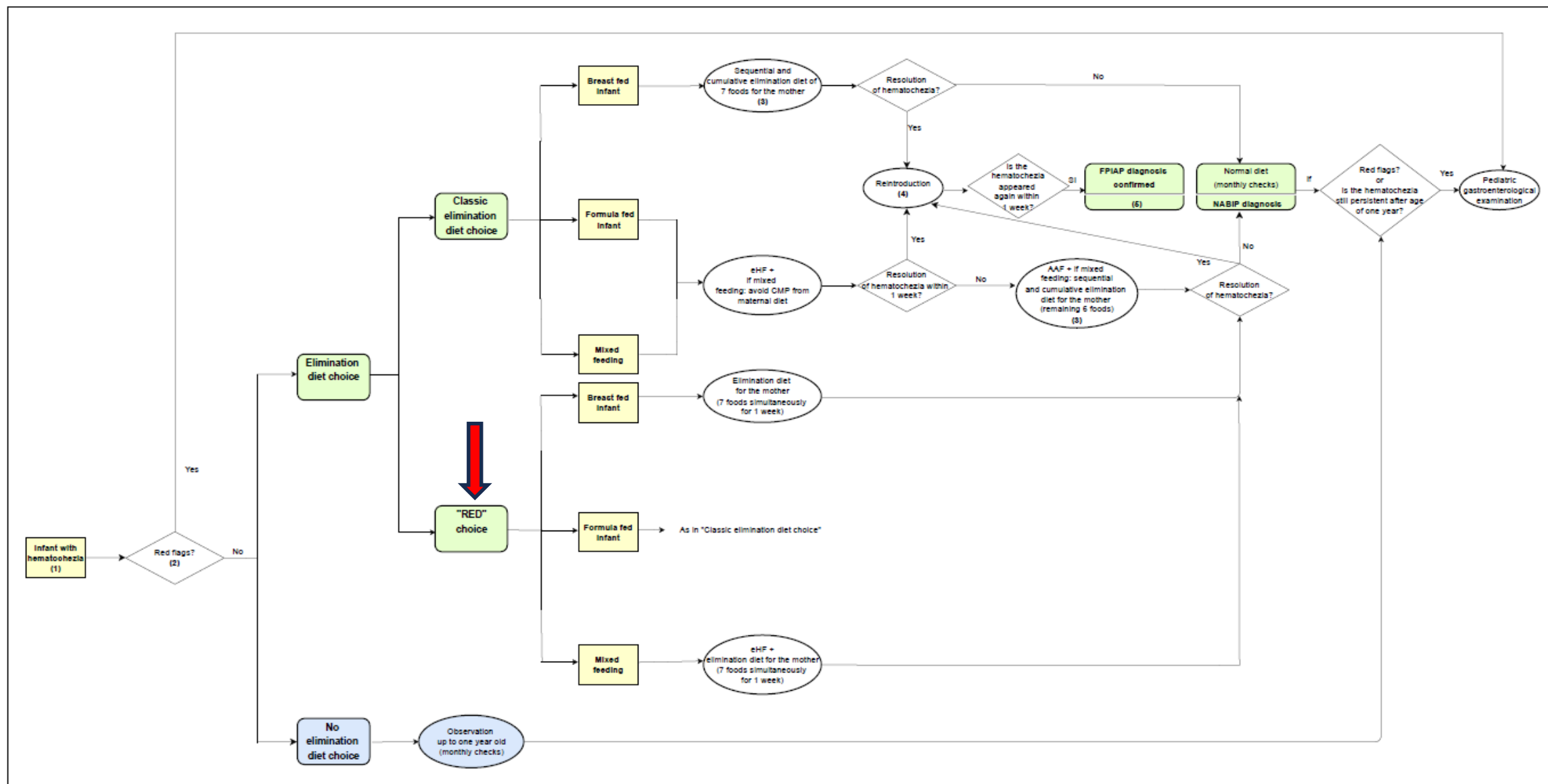
La Pina secondo  
Google



- Un' altra strategia prevede l' eliminazione dalla dieta della madre nutrice dei tre alimenti più frequentemente colpevoli
- Cioè latte vaccino, uovo di gallina e soia
- Per una settimana
- Se dopo una settimana il sanguinamento dovesse persistere, allora si farà diagnosi di PINA, fatte salve le condizioni pregiudiziali già esposte



**Figure 1.** Flowchart infant with mild hematochezia, well-being and without anal fissures and alarm signs and symptoms



RED: Rapid Elimination Diet; eHF: extensively hydrolyzed formula; AAF: amino acid formula; CMP: cow's milk proteins; FPIAP: Food Protein-Induced Allergic Proctocolitis; NABIP: Non Allergic Benign Idiopathic Proctocolitis

(1) Age >15 days and <6 months; presence of bright red blood in the form of stains ("spots") or streaks, with or without mucus, mixed with normal or loose stools

(2) Failure or stunt to thrive; Ill-appearing child; Abnormal vital signs (including fever and hypothermia); Perianal disease; Abdominal distension; Anemia

(3) Foods: cow's milk (and any other mammal), soy, chicken egg (and any other bird), corn, wheat, tree nut, fish. Avoid one food for one week, if the hematochezia is still persistent avoid a second food cumulatively in the following week. At the resolution of the symptom stop the progression of the elimination diet

(4) Food that has been removed will be reintroduced, in inverted order (starting from the last one that was removed) for group A1 and according to the probability of being the culprit food for group A2. A new food will be reintroduced every week. Food that has been reintroduced should be taken by the mother every day in normal quantities

(5) Avoid culprit foods from maternal/infant diet for 3 months. At the end of 3 months, an SPT will be performed for the food(s) in question. If the SPT is negative the reintroduction of food(s) can be carried out at home. If the SPT is positive the reintroduction should be carried out in hospital

# Un piccolo rigonfiamento

- Oggi Francesco ha 4 anni e mezzo
- Quando lo conoscemmo per la prima volta ci raccontò di una reazione avversa (**angioedema** dei padiglioni auricolari e palpebrale, con **iperemia del volto** e **starnutazione**) accaduta dopo pochi minuti dall'assunzione di una piccola quantità di Nutella (quella che poteva stare su un dito) all'età di 10 mesi (mai assunte nocciole prima, apparentemente).
- A quasi 3 anni, dopo pochi minuti dall'ingestione di alcune manciate di cereali con il 40% di nocciole ha presentato **orticaria** a livello di volto e arti superiori e inferiori con **angioedema** palpebrale bilaterale, difficoltà respiratoria (la madre ha mimato lo **stridore**).
- Dopo alcune settimane, il bambino, a pochi minuti dall'ingestione di una piccola quantità di gelato alla stracciatella (possibile contaminazione con nocciola), ha presentato **angioedema** palpebrale bilaterale, iperemia del volto e **orticaria** a volto e arti.

# Vuoi vedere che si è sgonfiato?

- Il prick test, all' epoca, diede il seguente esito
  - Nocciola estratto Lofarma = positivo (5 mm)
  - **Nocciola tostata alimento naturale = positivo (8 mm)**
- Il ragazzo effettuò alcuni accessi in DH per la procedura «NUTS9» (su cui eventualmente dirò dietro richiesta) e a 4 anni e mezzo, durante un controllo ambulatoriale, confessò di assumere ripetutamente e senza problemi “cucchiaini” di cioccolato fondente della Lindt che sicuramente contengono piccole quantità di nocciola, superiori alle tracce. **Il PbP con nocciola tostata risultò pari a 5 mm**, ridotto rispetto al precedente.

# Insorge un dubbio - 1

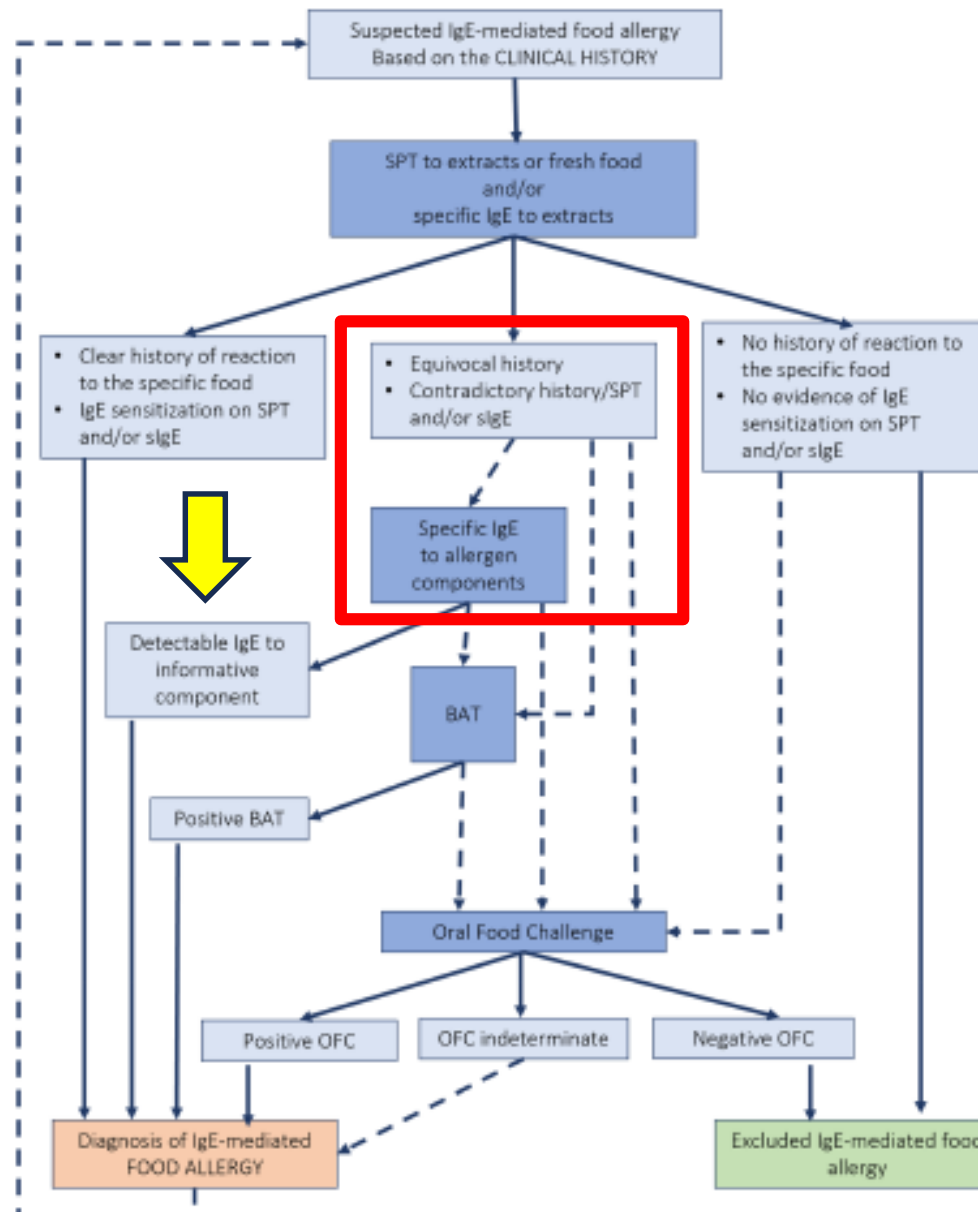
Dovremmo effettuare un Test di Provocazione Orale per verificare, con certezza ma con qualche rischio, se Francesco ha o meno acquisito la tolleranza nei confronti della nocciola? In alternativa, potremmo effettuare diversamente la stessa verifica, con probabilità accettabile (cioè  $\geq 95\%$ ) e senza rischi?

- Meglio il TPO, alla fine anche se avesse un' anafilassi siamo pur sempre in ospedale
- Verificherei l' esistenza e la fattibilità di un' alternativa, un test senza rischi per il paziente
- Lascerei Francesco a dieta priva di nocciola senza fare né TPO né altri test, si vive anche senza nocciola
- Non ho la più pallida idea

# Chiediamo alle linee guida

- **Alessandra** Santos et al. EAAI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. Allergy 2023
- .... Cor a 9 and **Cor a 14** from hazelnut showed **moderate sensitivity** (81% and **73%**), respectively, whereas ... **Cor a 14** .... showed **high specificity** (... **95%** ...) in the recent **meta-analyses**.<sup>11</sup>
- Therefore, if minimizing the number of components to be tested, ... **Cor a 14** from hazelnut are **preferred**.
- **Carmen** Riggioni et al. Systematic review and meta-analyses on the accuracy of diagnostic tests for IgE-mediated food allergy. Allergy 2023
- **Cor a 14-sIgE** showed **pooled sensitivity of 73%** and **high specificity of 95% at the 0.64 kUA/L cut-off**. For the 2–16-year age group, Cor a 14 maintained high specificity of 97%

Che se uno non si legge la RS sta cosa non la sa



Cosa significherà «equivocal»?

«Detectable» vuol dire «basta che ci sono, anche ai minimi livelli»?

Cosa significherà «informative»?

# Insorge un dubbio - 2

Con una specificità del 95% posso essere ragionevolmente sicuro che se il test dovesse risultare positivo allora Francesco sarà da considerare allergico e viceversa?

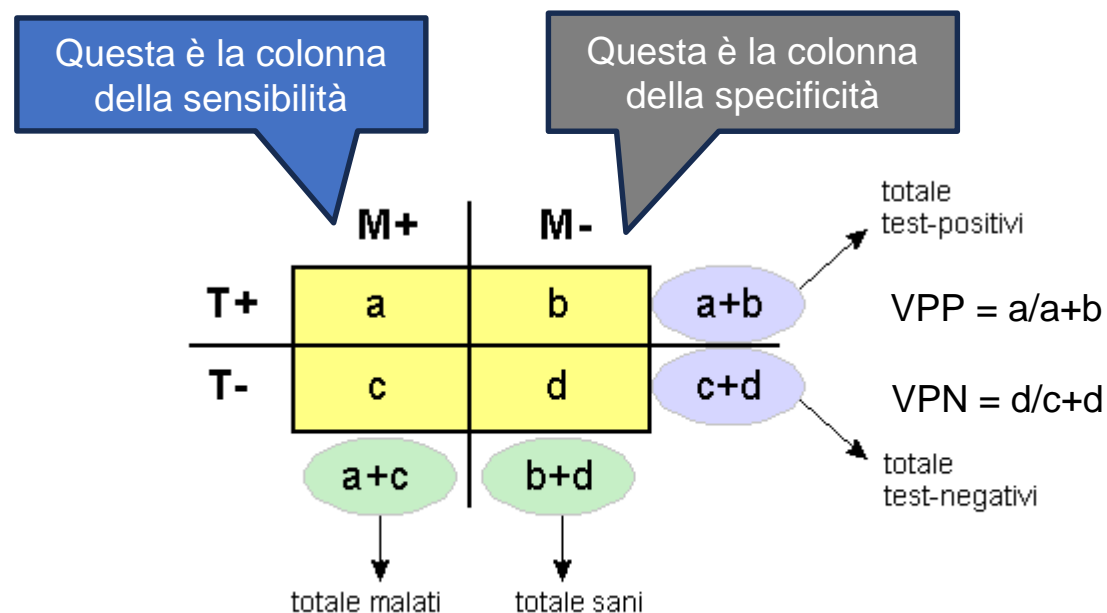
- Sì
- No
- Forse



# Alessandra e Carmen insistono sulla specificità

## Specificità di un test

- https://www.quadernodiepidemiologia.it/epi/screen/tst\_sen.htm#:~:text=La%20sensibilit%C3%A0%20e%20la%20specificit%C3%A0%20sono%20due%20criteri%20che%20vengono,che%20invece%20ne%20sono%20prive.



SPECIFICITÀ

- probabilità che un sano risulti test-negativo
- proporzione dei sani che risultano test-negativi

La specificità ci dice di questa probabilità



in realtà sono SANO

risulterò test-positivo?

risulterò test-negativo?



in realtà sono MALATO

risulterò test-positivo?

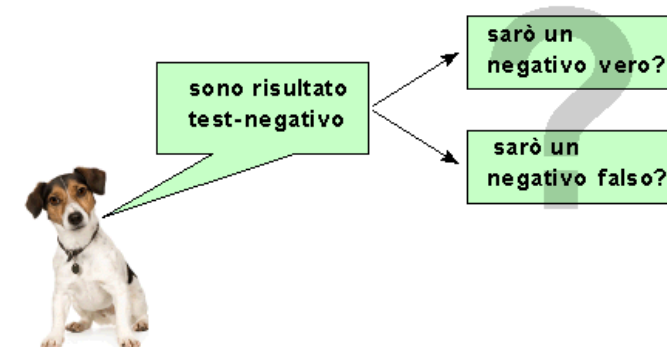
risulterò test-negativo?

La sensibilità ci dice di questa probabilità

# Sensibilità e Specificità, Valori Predittivi e Prevalenza

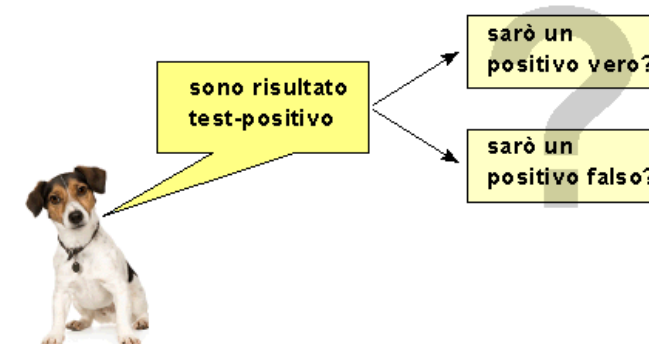
## ■ Specificità di un test

- Ci dice che su 100 sani X% hanno il test negativo (per Cor a 14 sarebbe, secondo Carmen, 97% in età pediatrica)
- Ma **non ci dice quanti sono i sani su 100 individui con test negativo**

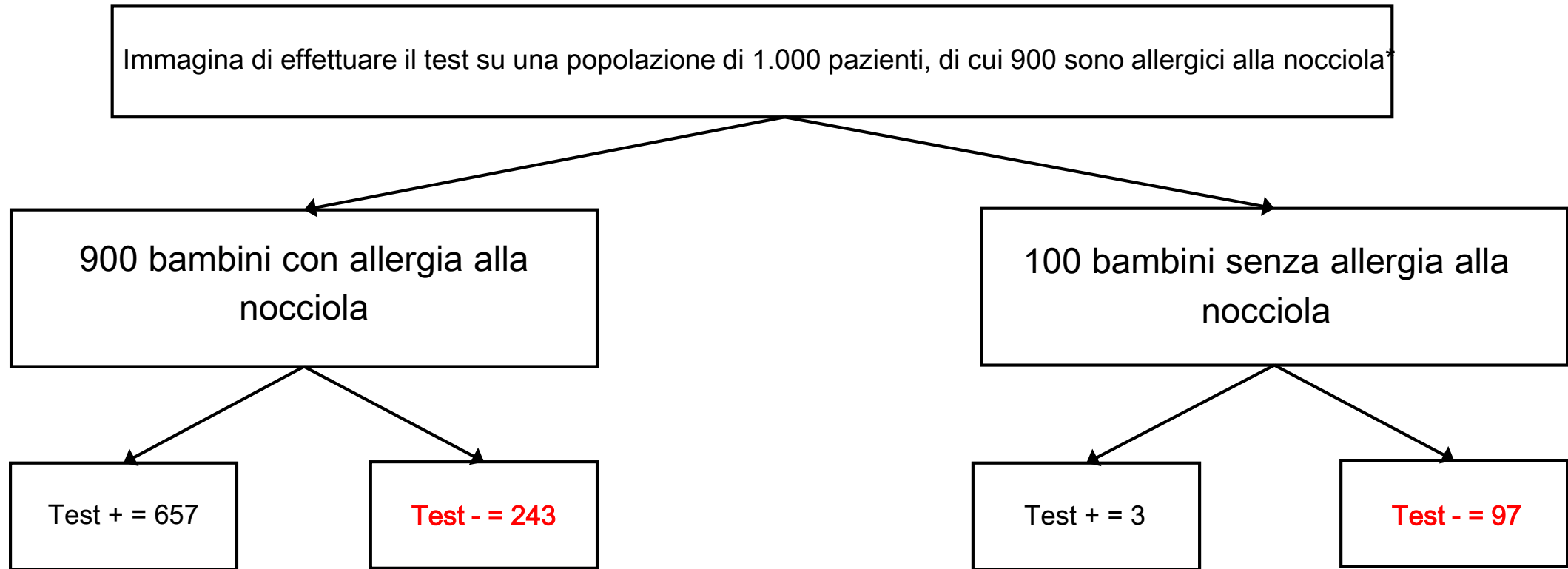


## ■ Sensibilità di un test

- Ci dice che su 100 malati X% hanno il test positivo (per Cor a 14 sarebbe, secondo Carmen, 73%)
- Ma **non ci dice quanti sono i malati su 100 individui con test positivo**



**PER PARADOSSALE ESEMPIO ...**



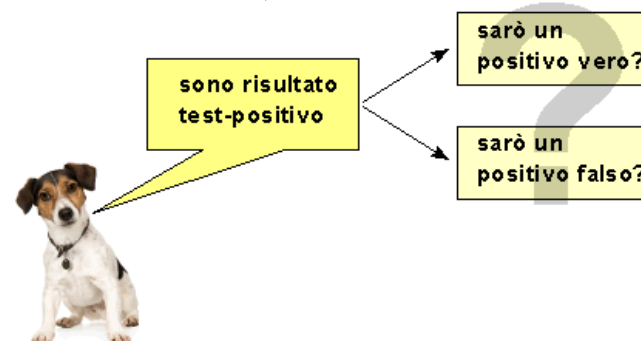
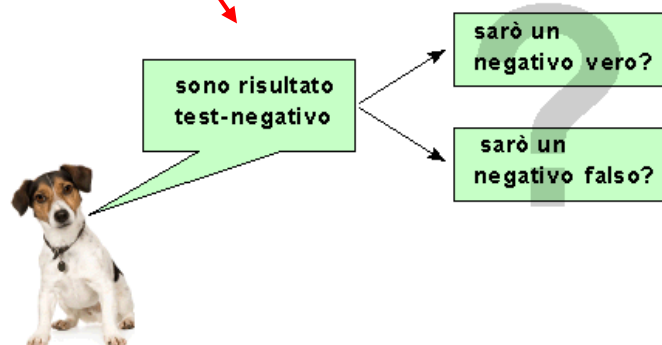
In questo esempio, gli allergici costituiscono la maggioranza degli individui con test negativo

\*Secondo Riggioni et al. (ref. 2), il test del dosaggio delle IgE verso Cor a 14 ha una sensibilità del 73% ed una specificità del 97%

La stessa considerazione si deve fare anche per un risultato positivo del test. In una popolazione di un miliardo di persone, di cui 999.999.999 tollerano la nocciola, **gli individui con test positivo saranno più probabilmente non allergici**

# Sensibilità e Specificità, Valori Predittivi e Prevalenza

- E a noi, per decidere su Francesco, invece ci serve sapere se è allergico o meno a seconda del risultato del test. Ci servono cioè i **Valori Predittivi del test**, quello positivo (**VPP**) e quello negativo (**VPN**) ([https://www.quadernodiepidemiologia.it/epi/screen/vp\\_test.htm](https://www.quadernodiepidemiologia.it/epi/screen/vp_test.htm)). **Perché invece Alessandra e Carmen ci dicono di sensibilità e specificità?** Un motivo c'è in verità



# Il Rapporto di Verosimiglianza

Insomma, il motivo è che i VP risentono della prevalenza della malattia nella popolazione in esame.

E non sono quindi esportabili da una popolazione con una prevalenza di malattia ad un'altra con una prevalenza consistentemente diversa. Ciò che è esportabile è ...

## RAPPORTO DI VEROSIMIGLIANZA O LIKELIHOOD RATIO

(e il diagramma di Fagan)

Dai rapporti fra Sensibilità e Specificità si ottiene il Rapporto di verosimiglianza o Likelihood ratio che permette di stabilire come si modificano le probabilità di una malattia da prima di eseguire il test (PROBABILITÀ PRE TEST) a dopo averlo eseguito (PROBABILITÀ POST TEST).

## RAPPORTO DI VEROSIMIGLIANZA PER UN RISULTATO POSITIVO

$RV+ : \text{Sensibilità} / 1 - \text{Specificità}$

## RAPPORTO DI VEROSIMIGLIANZA PER UN RISULTATO NEGATIVO

$RV- : 1 - \text{Sensibilità} / \text{Specificità}$

- ) Rapporti di verosimiglianza **più grandi di 10 o più piccoli di 0,1** determinano **grandi modificazioni** della probabilità pretest
- ) Se sono compresi **fra 5 e 10 o 0,1 e 0,2** determinano **cambiamenti discreti**.
- ) Se **tra 2 e 5 e 0,2 e 0,5** cambiamenti **piccoli, ma importanti**.
- ) Se **tra 1 e 2 o tra 0,5 e 1** la loro utilità pratica è **minima**.

La migliore visualizzazione del significato del Rapporto di verosimiglianza

è il **diagramma di Fagan**, dove interpolando i valori di probabilità pre test e il valore del Rapporto stesso si ottiene il corrispondente valore di probabilità post test.

Se sei collegato a Internet puoi vedere l'animazione della variazione della probabilità pretest a quella della probabilità posttest sulla base del risultato del rapporto di verosimiglianza, cliccando sul sito:

<http://araw.mede.uic.edu/cgi-alansz/testcalc.pl>

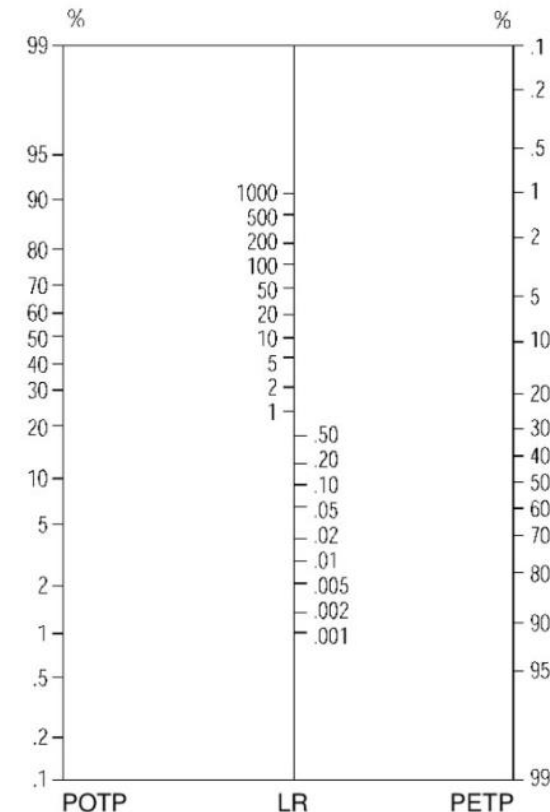
Per sens = 73% e spec = 97% → il RV + = 24 (ottimo) e il RV - = 0,27 (insomma).

Quindi, se le IgE sieriche specifiche per Cor a 14 dovessero risultare positive (a che livello?), allora Francesco avrà forti possibilità di essere ancora allergico.

Ed invece, se dovessero risultare negative, non sarà così sicuro che sia divenuto tollerante

Ma, per essere preciso, mi serve la **probabilità pre-test (PETP)**. E chi me la dà? Chi conosce la probabilità pre-test proprio dei pazienti che rientrano nello scenario clinico che sto affrontando con Francesco?

In sua mancanza, possiamo cercare, se siamo medici coscienti e fortunati, uno studio in cui **Francesco avrebbe potuto essere arruolato**. E adoperare la sua prevalenza.



# L' importanza della PETP - A

## Il caso della diagnosi di celiachia senza biopsia

The ESPGHAN 2020 CD guidelines address the problem of diagnosis without biopsy in question 6: "At which cut-off for TGA-IgA (ULN 10T, 7T, 5T) may a diagnosis of CD safely be done (positive predictive value > 95%) with omission of biopsies?".

The authors recommend that for CD diagnosis without biopsies, TGA-IgA serum concentration should be of at least 10T ULN.

This is one of only three recommendations (out of 10 in this guideline) with which at least one of the authors has expressed disagreement.

Quindi, se io dovessi trovarmi a gestire un bambino con uno dei segni e sintomi suggestivi di celiachia (ma anche asintomatico) e dovessi trovare in 2 campioni di sangue gli anti-TGA IgA > 10 volte più gli anti-EMA positivi ....

... gli tolgo la mafalda con panelle e crochè per tutta la vita

In support of the final recommendation, in addition to numerous retrospective studies, 3 prospective studies

TABLE 2. Symptoms and signs suggesting coeliac disease

Gastrointestinal	Chronic or intermittent diarrhea* Chronic constipation not responding to usual treatment Chronic abdominal pain Distended abdomen* Recurrent nausea, recurrent vomiting Weight loss, failure-to-thrive*, stunted growth/ short stature*
Extraintestinal symptoms	Delayed puberty, amenorrhea Irritability, chronic fatigue Neuropathy Arthritis/arthralgia Chronic iron-deficiency anaemia Decreased bone mineralization (osteopenia/osteoporosis), repetitive fractures Recurrent aphthous stomatitis, Dermatitis herpetiformis–type rash Dental enamel defects Abnormal liver biochemistry First-degree relatives with CD Autoimmune conditions: T1DM, thyroid disease, liver disease Down syndrome, Turner syndrome Williams-Beuren syndrome IgA deficiency
Specific conditions	

Per esempio, ad uno con RAS

CD = coeliac disease; T1DM = type-1 diabetes mellitus.

\*Common symptoms.



# L' importanza della PETP - B

Che sarebbe l' equivalente dell' «analisi dello scenario peggiore» negli studi clinici randomizzati. Qui stiamo decidendo se togliere la mafalda con le panelle e crocchè per tutta la vita.

- Dei 3 studi prospettici su cui si fonda la suddetta raccomandazione uno è quello di Katharina Werkstetter et al, del 2017, loro hanno incluso pz con RAS. La loro tabella 2 è fondamentale, guardate allo scenario 5.

**Table 2.** Diagnostic Accuracies With 95% CIs to Diagnose CD Based on Local TGA-IgA Tests in Combination With Other Criteria, Either Considering Inconclusive Cases as No CD (Scenarios 1–6, n = 707) or Excluding Inconclusive Cases (Scenarios 7–12, n = 691)

Scenario	n	Combination	TP	FP	FN	TN	Sensitivity <sup>a</sup> [95% CI]	Specificity [95% CI]	PPV [95% CI]	LR+ [95% CI]
1	707	Local TGA ≥ 10xULN	458	4	187	58	71.01 [67.34; 74.48]	93.548 [84.30; 98.21]	99.134 [97.80; 99.76]	11.01 [4.26; 28.43]
2	707	+ any symptom(s)	408	3	237	59	63.26 [59.40; 66.99]	95.161 [86.50; 98.99]	99.270 [97.88; 99.85]	13.07 [4.33; 39.49]
3	707	+ malabsorption <sup>b</sup>	286	1	359	61	44.34 [40.46; 48.27]	98.387 [91.34; 99.96]	99.652 [98.07; 99.99]	27.49 [3.93; 192.50]
4	707	Local TGA ≥ 10xULN + EMA <sup>c</sup> (+/- HLA <sup>d</sup> )	447	2	198	60	69.30 [65.58; 72.84]	96.774 [88.83; 99.61]	99.555 [98.40; 99.95]	21.48 [5.49; 84.07]
5	707	+ any symptom(s)	398	1	247	61	61.71 [57.83; 65.47]	98.387 [91.34; 99.96]	99.749 [98.61; 99.99]	38.26 [6.47; 267.60]
6	707	+ malabsorption <sup>b</sup>	278	0	367	62	43.10 [39.24; 47.02]	100.0 [94.22; 100.00]	100.00 [98.68; 100.00]	∞
Excluding all inconclusive cases										
7	691	Local TGA ≥ 10xULN	458	1	187	45	71.01 [67.34; 74.48]	97.826 [88.47; 99.95]	99.782 [98.79; 99.99]	32.66 [4.70; 227.10]
8	691	+ any symptom(s)	408	1	237	45	63.26 [59.40; 66.99]	97.826 [88.47; 99.95]	99.756 [98.65; 99.99]	29.10 [4.18; 202.40]
9	691	+ malabsorption <sup>b</sup>	286	0	359	46	44.34 [40.46; 48.27]	100.00 [92.29; 100.00]	100.00 [98.72; 100.00]	∞
10	691	Local TGA ≥ 10xULN + EMA <sup>c</sup> (+/- HLA <sup>d</sup> )	447	0	198	46	69.30 [65.58; 72.84]	100.00 [92.29; 100.00]	100.00 [99.18; 100.00]	∞
11	691	+ any symptom(s)	398	0	247	46	61.71 [57.83; 65.47]	100.00 [92.29; 100.00]	100.00 [99.08; 100.00]	∞
12	691	+ malabsorption <sup>b</sup>	278	0	367	46	43.10 [39.24; 47.02]	100.00 [92.29; 100.00]	100.00 [98.68; 100.00]	∞

NOTE. Scenarios 5 and 11 correspond to the current ESPGHAN criteria for the nonbiopsy approach.

FN, false negative; FP, false positive; LR+, positive likelihood ratio; PPV, positive predictive value; TN, true negative; TP, true positive; ∞, infinity.

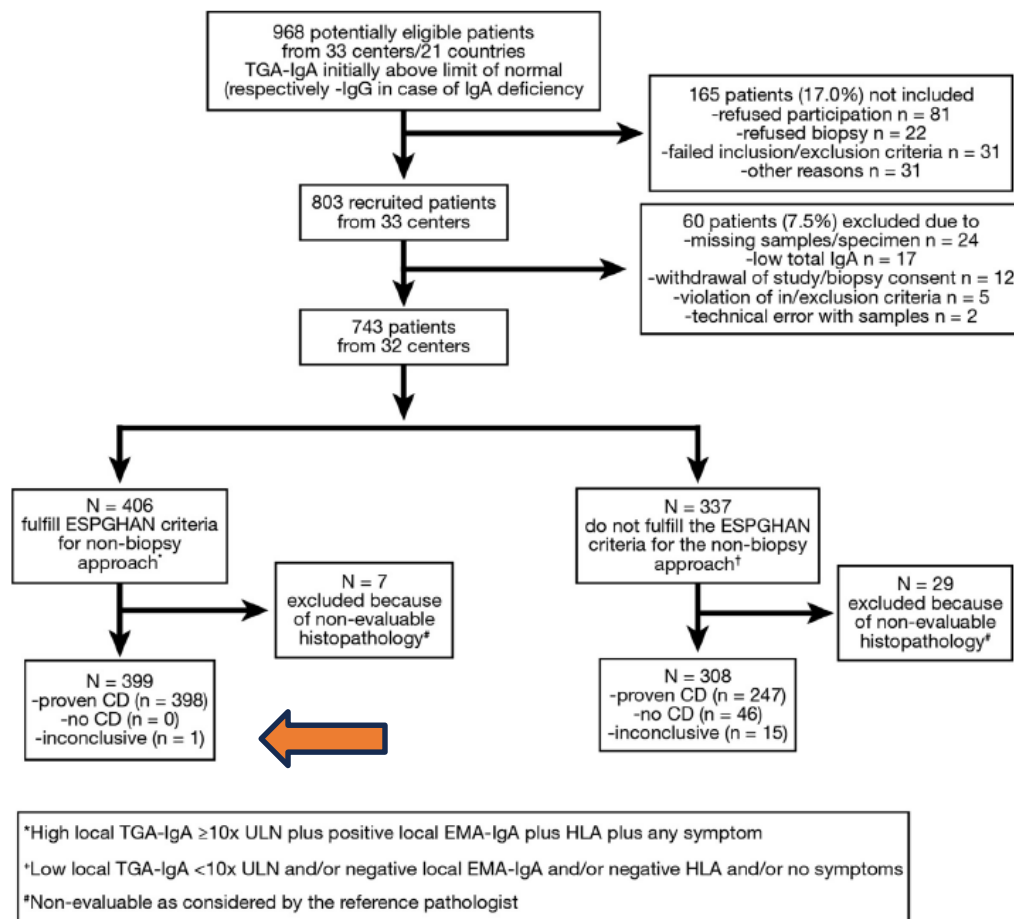
<sup>a</sup>Sensitivity: proportion of patients qualifying for the nonbiopsy approach.

<sup>b</sup>Malabsorption symptoms comprise any of the following: diarrhea, weight loss or insufficient weight gain, growth retardation, iron deficiency anemia.

<sup>c</sup>EMA-IgA: results of local clinical centers were considered, except for 25 patients without local EMA-IgA result for whom the central EMA-IgA was used.

<sup>d</sup>HLA: central HLA-typing results were considered, except for 9 patients with local but without central HLA-typing (8 due to ethical reasons, 1 due to sample contamination); however, including HLA outcomes had no effect on the accuracies.

# L' importanza della PETP - C



**Figure 1.** Flow chart of eligible, recruited, and excluded patients and central diagnosis of final cohort (n = 707); for the nonbiopsy approach, local serology results have been considered. In total, 96 patients were excluded; of those, 36 due to non-evaluable histopathology and 60 for other reasons.

## Central Diagnosis

The final central diagnosis for each patient was (1) proven CD, (2) no CD, or (3) inconclusive case. CD was proven if HLA-DQ2/DQ8, local TGA-IgA, and local and/or central EMA-IgA were all positive, and both local and reference pathologists reported at least Marsh 2 staging.

CD was excluded if HLA-DQ2/DQ8 was negative, local TGA-IgA below 3xULN, local and central EMA-IgA were negative, and local and central pathologists reported Marsh 0 or 1.

Patients not meeting these criteria were initially considered as unclear and histopathology was revised as described previously. The diagnostic committee reviewed each unclear case and voted in a Delphi process (Supplementary Methods, Section 1.9; Supplementary Figure 2). If this did not allow a clear diagnosis, cases were finally regarded as inconclusive.

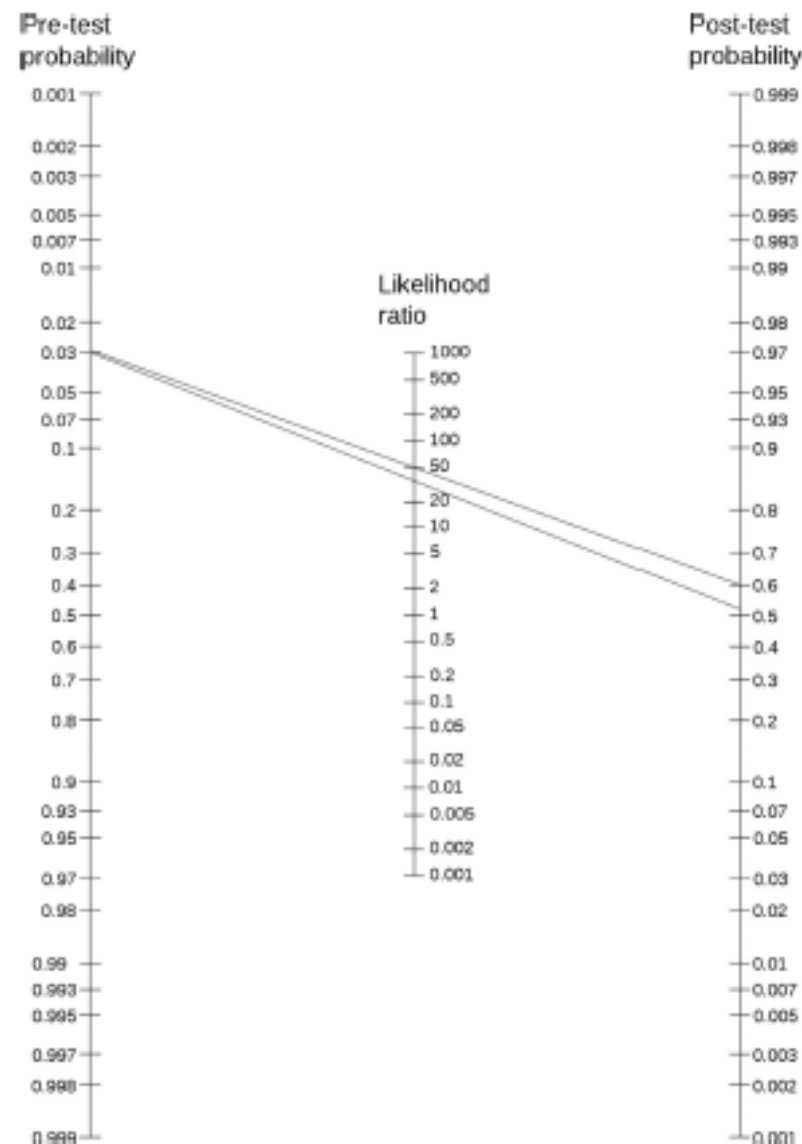


- La definizione di «inconclusive»

Nel braccio dei pazienti che rispondevano ai criteri ESPGHAN per diagnosi senza biopsia gli «inconclusive» sono stati pari a **1**

# L' importanza della PETP - D

- Mettiamo che il bambino su cui dobbiamo decidere abbia appunto una RAS, una stomatite aftosa ricorrente.
- La prevalenza di celiachia nei bambini con RAS è del 2,8% (Shakeri et al, 2009), sempre secondo le LG ESPGHAN del 2020
- Lo scenario 5 di Katarina fornisce una LR+ di 38 o poco più
- La probabilità post test di avere la celiachia arriva a 55%.  
Con questa probabilità toglierei la mafalda con panelle e crocchè ad un bambino con RAS che abbia antiTGA >10 volte.
- La LR+ di 50 è derivata dai dati di Wolf et al, l' altro grosso studio prospettico alla base della raccomandazione. Con essa arriviamo al 60%.



# Niente «pooled», noi cerchiamo il «tailored»

- Attenendoci alla **Regola delle "Quattro D"**, ci proponiamo di verificare i risultati offerti da Alessandra e Carmen et al (2) (**Diffidenza**), impegniamo tempo ed energie (**Dedizione**) a ricercare studi che abbiano valutato la sensibilità e la specificità del Cor a 14-sIgE (**Dettaglio**), magari proprio in una popolazione simile a Francesco, e speriamo che il nostro lavoro possa essere utile ad altri. Speriamo anche che, a nostra volta, possiamo beneficiare di un lavoro simile svolto da altri (**Divisione**).
- Inseriamo "hazelnut allergy and component resolved diagnosis and children" nella stringa di ricerca di PubMed, ci vengono proposti 30 titoli al 13/10/24. Di questi, PubMed ne suggerisce due come più rilevanti.
- Il primo è di Caffarelli et al, il download è gratuito, il titolo sembra pertinente, quindi lo leggiamo.



# Vuoi vedere che ci siamo riusciti?

- Carlo Caffarelli et al. Review Component-Resolved Diagnosis of Hazelnut Allergy in Children. Nutrients 2021. La loro tabella 1 ci dice che sette studi su otto riguardano popolazioni con caratteristiche diverse da quelle di Francesco. Invece ...



- Buyuktiryaki, Turkey, 2016 [32]
- 64 children with hazelnut allergy to determine resolution of hazelnut allergy
- Age years (median, interquartile) 3.4 (2.1 – 7.2)
- Sommando 24 TPO falliti e 8 anafilassi, arriviamo a 32 pazienti allergici alla nocciola, e quindi ad una prevalenza del 50% (che assimileremo alla probabilità pre-test di Francesco)

Author, Country, Year	Study Population	Age (years) M/F	Lower limit IgE Positive Test (kUA/L)	Oral Food Challenge	
				Participants (%)	Number Positive (%)
Beyer, Germany, 2015 [30]	143 children with suspected hazelnut allergy	Age (median, quartile) Tolerant 4.7 (2.1–8.1) Allergic 4.3 (2.2–6.1) –98/45	0.10	143 (100%) of which 46/143 (32%) DBPCFCF	99 (69%)
Brandström, Sweden, 2015 [31]	40 children referred for oral challenge for hazelnut allergy suspicion	Age (median, range) 11 (6–18) 23/17	0.10	40 (100%) DBPCFC	8 (20%)
Buyuktiryaki, Turkey, 2016 [32]	64 children with hazelnut allergy to determine resolution of hazelnut allergy	Age (median, interquartile) 3.4 (2.1–7.2) 45/19	0.10	56 (87.5%) DBPCFC 8 not performed because of anaphylaxis within the last 12 months	24 (42%)
Eller, Denmark, 2016 [33]	155 children with suspected hazelnut allergy	Age 5.1 (0.7–15.5) 100/55	0.35	140 (90%) open challenge 15 DBPCFC	65 (41%)
Grabenhenrich, Germany, 2016 [16]	142 children with suspected hazelnut allergy	Age (median, interquartile) 4.5 (2.1–7.6) 97/45	>0	142 (100%) open, single blind, double blind challenge.	44 (31%)
Inoue, Japan, 2019 [35]	91 children sensitized to hazelnut	Age (median, interquartile) 7.3 (5.9–10.5) 63/28	0.35	91 (100%) open food challenge	9 (9%)
Kattan, US, 2014 [34]	33 children with clinical impression of hazelnut allergy 9 children with history of objective symptoms with hazelnut ingestion	-	0.10	33 (78%) open challenge 9 not performed because of a history of objective symptoms with ingestion of hazelnut	4 (12%)
Masthoff, Netherlands, 2013 [29]	81 children Retrospective equally powered groups with positive/negative challenge	Age (median, interquartile) 8 (7–12) 54/27	0.35	81 (100%) DBPCFC	40 (49%)

# La sensibilità e la specificità sec. Carlo

- La tabella 2 di Carlo rivela che, nelle mani di Buyuktiryaki et al, e quindi in uno scenario come quello di Francesco, **la sensibilità di Cor a 14 è pari a 84,6% e la specificità a 88%**
- Quindi, intanto e per esempio, **diverse da quelle della LG EAACI**. E già questa non è una piccola differenza
- Con esse ricaviamo i RV + e -, e poi, con la prevalenza (= probabilità pre-test) ...

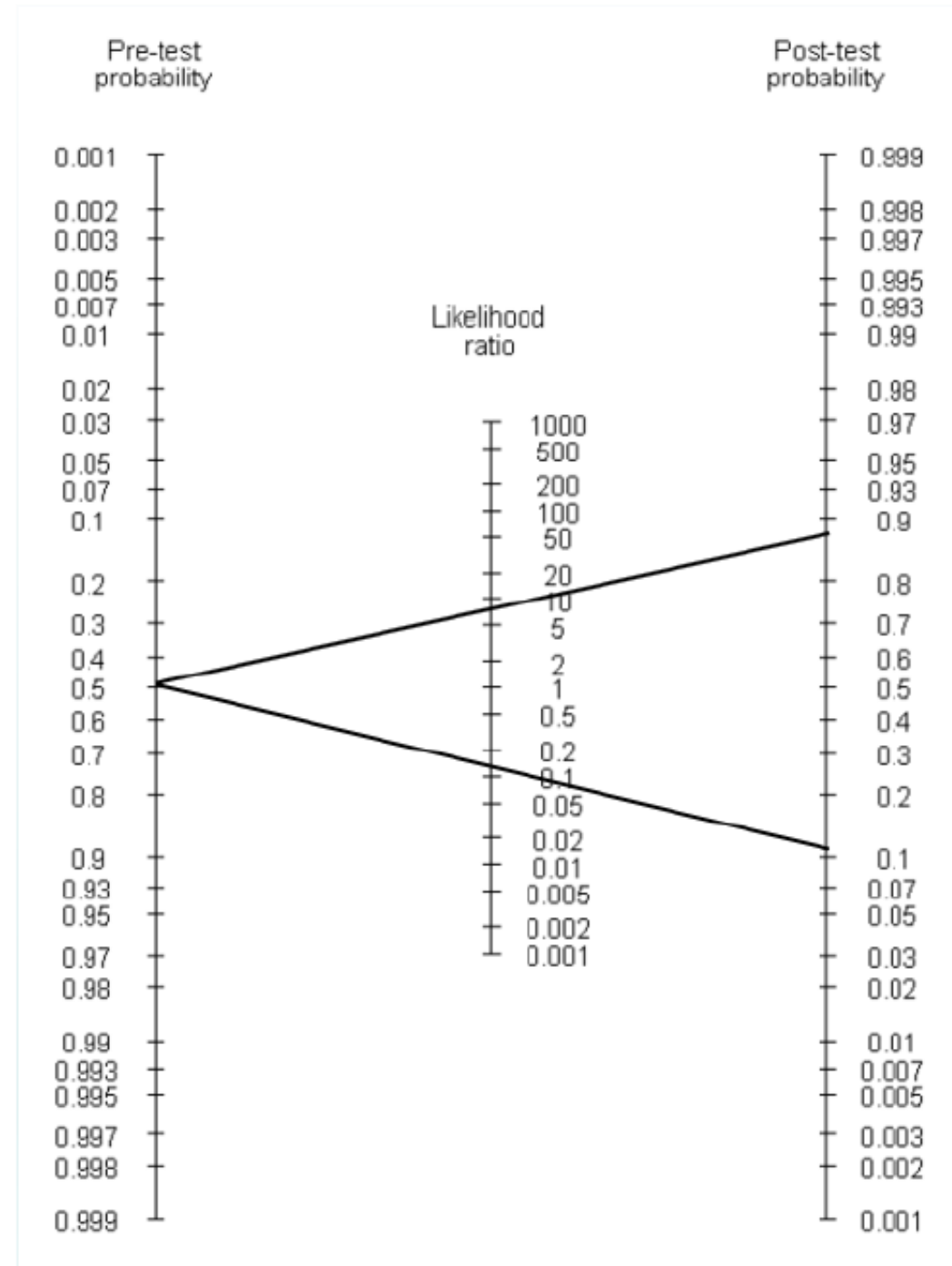
Author	Sensitivity (%)	(95%CI)	Specificity (%)	(95%CI)	DOR	(95%CI)
Cor a 1						
Brandström [31]	50	(5.7–84.4)	12.5	(3.5–29.0)	0.14	(0.03–0.81)
Eller [33]	49.2	(36.6–61.9)	58.9	(48.0–69.2)	1.39	(0.73–2.64)
Masthoff [29]	70.0	(53.5–83.4)	9.8	(2.7–23.1)	0.25	(0.07–0.87)
Pooled	56.6	(47.0–65.9)	37.4	(30.0–45.3)	0.42	(0.09–1.89)
Heterogeneity, Chi2	4.60 $p = 0.100$		43.3 $p = 0.000$		9.9 $p = 0.007$	
Cor a 9						
Brandstrom [31]	100	(63.1–100)	56.3	(37.7–73.6)	21.69	(1.15–407.76)
Eller [33]	74.2	(61.5–84.0)	67.9	(57.1–77.3)	5.94	(2.93–12.06)
Kattan [34]	84.6	(54.6–98.1)	65.5	(45.7–82.1)	10.45	(1.93–56.64)
Masthoff [29]	83.0	(67.2–92.7)	80.0	(65.1–91.2)	19.43	(6.32–59.75)
Pooled	79.5	(71.5–86.2)	68.1	(60.9–74.6)	9.45	(4.92–18.13)
Heterogeneity, Chi2	5.4 $p = 0.145$		4.9 $p = 0.180$		3.5 $p = 0.320$	
Cor a 14						
Beyer [30]	84.1	(69.9–93.4)	80.8	(71.7–88.0)	22.26	(8.61–57.56)
Brandstrom [31]	100	(63.1–100)	84.6	(67.2–94.7)	85.00	(4.25–1699.61)
Buyuktiryaki [32]	84.6	(65.1–95.6)	88.0	(68.8–97.5)	49.00	(11.14–215.60)
Eller [33]	80	(68.2–88.9)	84.4	(75.3–91.2)	21.71	(9.44–49.96)
Kattan [34]	69.2	(38.6–90.9)	82.8	(64.2–94.2)	10.80	(2.36–49.46)
Masthoff [29]	70	(53.85–83.4)	75.6	(59.7–87.6)	7.23	(2.71–19.32)
Pooled	80.2	(74.0–85.5)	82.4	(77.7–86.4)	18.27	(10.24–32.59)
Heterogeneity, Chi2	8.4 $p = 0.135$		2.35 $p = 0.799$		6.92 $p = 0.227$	

# Possiamo adoperare il Nomogramma di Fagan

- Il RV + risulta pari a circa 7, il RV – a 0.14.
- Dalla probabilità pre-test di 50% facciamo partire 2 rette che vanno ad incrociare la linea dei RV
- Ed otterremo la probabilità post-test, a seconda di un risultato positivo o di un risultato negativo
- Insomma, parrebbe che se Francesco ha le IgE per Cor a 14 ha l'88% di probabilità di essere allergico. Se non le ha, sarà tollerante con l'85% di probabilità.
- Ci basta per evitare il TPO? Non ci basta? Ci

**fermiamo qui?**

[stefano.micelisopo@unicatt.it](mailto:stefano.micelisopo@unicatt.it)





# Insorge un dubbio - 3

Hai una sensibilità ed una specificità derivate da uno studio che includerebbe il tuo paziente, hai una probabilità pre-test e, tramite il RV, hai una probabilità post-test. Ti fermi? Ti basta?

- Sì
- No
- Forse

# In effetti potremmo fermarci

- I valori sono sotto la soglia (95%) da noi prefissata e quindi dovremmo passare al TPO
- Ma siamo ineluttabilmente diffidenti
- Preleviamo il pdf dell' articolo di Betul Buyuktiryaki et al (JACI IP, 2016) e ci guardiamo la tabella II dove i turchi dicono della performance del Cor a 14
- E poi realizziamo una semplice tabella 2x2 (n.d.r.: non tutti i pazienti dello studio hanno effettuato il dosaggio delle IgE per Cor a 14)

	Allergici alla nocciola	Tolleranti la nocciola
Cor a 14 positivi ( $\geq 0,1$ )	25	9
Cor a 14 negativi ( $< 0,1$ )	1	16
Sensibilità	96%	
Specificità		64%

Carlo ci dice rispettivamente 88% e 85%. Come mai questa differenza?

TABLE II. Comparison of hazelnut extract sIgE, Cor a 1, Cor a 8, Cor a 9, Cor a 14, Bet v 1, and SPT wheal diameter in children reactive and nonreactive to hazelnut

	Nonreactive n = 32	Reactive n = 32	P*
Hazelnut sIgE (kU/L)	n = 32	n = 32	
Positive if $\geq 0.35$	25 (78.1%)	29 (90.6%)	.168
Median (IQR)	1.07 (0.50-2.19)	6.43 (2.64-26.85)	<.001
rCor a 1 (kU/L)	n = 26	n = 29	
Positive if $\geq 0.1$	0	4 (13.8)	.113
Median (IQR)	0.01 (0.0-0.22)	0.02 (0.01-0.05)	.065
Bet v 1 (kU/L)	n = 29	n = 29	
Positive if $\geq 0.1$	1 (3.4%)	6 (20.7%)	.102
Median (IQR)	0.02 (0.01-0.04)	0.03 (0.01-0.08)	.183
rCor a 8 (kU/L)	n = 27	n = 28	
Positive if $\geq 0.1$	11 (40.7%)	12 (42.9%)	.874
Median (IQR)	0.03 (0.01-0.20)	0.05 (0.02-2.59)	.168
nCor a 9 (kU/L)	n = 25	n = 26	
Positive if $\geq 0.1$	18 (72%)	19 (73.1%)	.931
Median (IQR)	0.58 (0.06-1.91)	0.89 (0.07-4.81)	.213
rCor a 14 (kU/L)	n = 25	n = 26	
Positive if $\geq 0.1$	9 (36%)	25 (96.2)	<.001
Median (IQR)	0.03 (0.02-0.18)	4.04 (0.82-13.9)	<.001
SPT wheal diameter (mm)	n = 10	n = 22	
Positive if $\geq 7.5$	1 (10%)	13 (59.1%)	.009
Median (IQR)	4.5 (3.0-6.25)	8.0 (5.0-11.25)	.004



# Scriviamo a Carlo

- «Caro Carlo, ... degli articoli da voi presi in esame, quello che aderiva molto bene al nostro caso era quello di Buyurkturiaki et al. Abbiamo quindi guardato alla sensibilità e specificità da voi riportate nel vostro articolo riguardo allo studio suddetto. Poi, abbiamo rifatto i calcoli secondo la tabella II di Buyurkturiaki. A noi vengono numeri diversi. Quando potrai, e se vorrai, potresti dirci dove abbiamo sbagliato?»
- Carlo risponde: «Caro Stefano, è stato usato il cut off a 0.35. Ti allego per tua comodità la revisione di Nilsson con i dati dettagliati.»

Cosa c'entra ora  
Nilsson?

# Carolina c'entra, ma solamente un po'

- Lei ed i suoi amici del Karolinska Institute hanno pubblicato nel 2019 una revisione dal titolo: «Allergen components in diagnosing childhood hazelnut allergy: Systematic literature review and meta-analysis»
- Carolina et al hanno metanalizzato 8 studi diversi tra loro, tra cui anche quello di Buyuktiryaki et al e nel testo precisano che: “The combined sensitivity and specificity as reflected by the AUC showed that Cor a 14-sIgE had the highest diagnostic accuracy at 0.35 kUA/L cutoff, ...”
- Allora prendiamo sensibilità e specificità del cut off 0.35 di Cor a 14? Ma Carolina ha messo 8 studi insieme, non è che tutti i pazienti inclusi avevano la stessa probabilità pre-test, in particolare quella che è adatta a Francesco nel suo specifico scenario.
- Alla fine, se vogliamo una decisione “tailored”, la domanda più realistica è: “Il mio paziente sarebbe stato arruolato in questo studio?”

# Francesco sarebbe stato arruolato tra i turchi

- Per cui, al momento, ci conviene leggere un po' meglio lo studio di Buyuktiryaki et al .
- Nel paragrafo «Risultati», gli autori scrivono che **il punto di cutoff ottimale delle IgE per Cor a 14 era di 0,63 kU/L, con una sensibilità = 82% e una specificità = 100%.**
- Gli autori fanno riferimento alla Tabella E3, disponibile nell'archivio online dell'articolo (e cercarla è indice di buona volontà). Dandole uno sguardo possiamo capire che
  - chissà perché i turchi hanno indicato 0.63 come cut off ottimale se già con 0.5 si ottengono gli stessi risultati
  - se le IgE per Cor a 14 saranno  $\geq 0.5$  allora Francesco sarà da considerare ancora allergico (VPP = 100%)**
  - Se  $< 0.1$  allora Francesco sarà da considerare verosimilmente tollerante (VPN = 94%)**
  - Tra 0.5 e 0.1 dovremmo fare il TPO**

TABLE E3. Different cutoff levels of sIgE to Cor a 14 in predicting clinical reactivity

rCor a 14 sIgE (kU/L)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
0.1	95.5	64.0	70.0	94.1
0.35	86.4	88.0	86.4	88.0
0.4	86.4	88.0	86.4	88.0
0.47	81.8	92.0	90.0	85.2
0.48	81.8	96.0	94.7	85.7
0.5	81.8	100	100	86.2
0.6	81.8	100	100	86.2
0.63	81.8	100	100	86.2
0.7	81.8	100	100	86.2
0.8	77.3	100	100	83.3
0.9	72.7	100	100	80.6
1.0	72.7	100	100	80.6
2.0	59.1	100	100	73.5
5.0	45.5	100	100	67.6

NPV, Negative predictive value; PPV, positive predictive value; sIgE, specific immunoglobulin E.

# Alla fine abbiamo raccolto 5 diverse indicazioni

IgE vs Cor a 14	Sensibilità	Specificità
LG EAACI e RS («pooled» cut off = 0.64)	73%	95%
Caffarelli (cut off = 0.35)	88%	85%
Tabella 2 di Buyuktiryaki (cut off = 0.1)	96%	64%
Tabella E3 di Buyuktiryaki (cut off = 0.63)	82%	100%
Tabella E3 di Buyuktiryaki (cut off = 0.5 e 0.1)	82% - 95%	100% - 64%

# Una decisione clinica tagliata su misura

- Tutto questo lavoro per prendere una decisione proprio per Francesco, una decisione «personalizzata»
- Una decisione per un particolare scenario clinico
- Presa alla luce delle Quattro D



# La storia di Francesco è servita per esemplificare la regola delle quattro D

## LE QUATTRO «D»

- **D**iffidenza
- **D**ettaglio
- **D**edizione
- **D**ivisione

Le Quattro D, nelle mie intenzioni, dovrebbero essere  
alla base dell' apprendimento del medico

# Pro.Di.Co

- **Progetto Didattico Condiviso**

- Il prodico, nell'antica Sparta, era il tutore di un re minorenne. E i docenti devono essere dei tutori, devono accompagnare la crescita.

- PediaCAT
- PediaNaM
- PediaQuiz
- LG di qualità con AGREE
- Una per tutte, tutte per una

# Insorge un dubbio - 4

Quanti, tra coloro che hanno ascoltato la storia di Francesco, accoglieranno il suggerimento di diffidare, fare attenzione ai dettagli, dedicarsi con fatica e sudore a risolvere scenari clinici particolare, e poi condividerli gratuitamente?

- Nessuno
- L' 1%
- Il 10%
- Il 50%
- Tutti

N.d.r.: ciascuno di noi ha 30 bugie da poter spendere ogni giorno, fatevi il conto quante ne avete utilizzate fino ad ora

**FINE**