

da: **Ilaria Testa***Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Perugia;
Servizio di Immuno-Allergologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero
Universitaria S. Maria della Misericordia, Perugia*E-mail: ilariatesta@alice.it

Allergy testing in children with low-risk penicillin allergy symptoms

D. Vyles, J. Adams, A. Chiu, P. Simpson, M. Nimmer, D.C. Brousseau

DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2017-0471> PEDIATRICS

Introduzione

L'allergia alle penicilline è la più frequente allergia a farmaci, con un'incidenza tra lo 0,004% e lo 0,015%, anche se spesso riportata impropriamente in ambito pediatrico, condizionando la scelta dell'antibiotico da prescrivere. Tra le reazioni avverse più frequentemente riportate vi sono eruzioni maculo-papulari, vomito, diarrea, orticaria. Queste manifestazioni a basso rischio di reale allergia spesso sono risultato dell'infezione in atto e non della concomitante somministrazione di antibiotico¹. Non esistendo metodiche per una rapida e sicura diagnosi di reale allergia alle penicilline in Pronto Soccorso (PS) nel momento in cui questa venga riferita i pediatri generalmente evitano di prescrivere gli antibiotici segnalati. Il gold standard per la diagnosi di allergia alle penicilline si basa sull'esecuzione di 3 test: un prick-test, un test intradermico e infine la somministrazione del farmaco che confermerà o meno l'eventuale ipersensibilità; tuttavia tale processo richiede tempo e può risultare doloroso, soprattutto nel bambino, risultando quindi di difficile esecuzione. L'applicazione di questi test nell'adulto in Pronto Soccorso ha evidenziato che il 91.3% dei pazienti che riferisce allergia alle penicilline risulta in realtà negativo². In questo studio viene proposto di classificare i soggetti che riferiscono, alla valutazione in Pronto Soccorso Pediatrico, allergia alle penicilline secondo un questionario già utilizzato in un precedente studio effettuato dallo stesso gruppo su 500 bambini¹. Il questionario, che include domande riguardo l'età della diagnosi di allergia, il nome dell'antibiotico in causa, l'indicazione alla prescrizione e i sintomi presentati permette di identificare i soggetti a basso rischio di allergia ipotizzando che questi sarebbero quindi risultati negativi ai test di conferma di reale allergia alle penicilline.

Materiali e metodi

Lo studio, effettuato tra Aprile 2015 e Novembre 2016 in un Pronto Soccorso Pediatrico con 65.000 accessi all'anno ha identificato una popolazione di bambini tra i 3.5 e i 18 anni cui sottoporre un questionario sull'allergia alle penicilline. Sono stati inclusi pazienti con almeno 4 anni di età e classificati come a "basso rischio" di reale allergia alle penicilline (ovvero che verosimilmente non abbiano avuto una reazione severa IgE mediata o T-mediata). Tra i sintomi a basso rischio il rash, il prurito, la diarrea, il vomito, la rinorrea, la nausea, la tosse o la familiarità positiva per allergia. Sono stati esclusi i bambini con sintomi ad alto rischio di reale allergia quali eritema diffuso con sintomi sistemici ed eosinofilia, con reazioni IgE mediate con coinvolgimento respiratorio o cardiovascolare (es. wheezing, dispnea, sincope, ipotensione), angioedema o anafilassi, con reazioni T-mediate quali reazioni bollose cutanee (nel sospetto di Stevens-Johnson e necrosi epidermica tossica) o reazioni ritardate. I pazienti eleggibili, con sintomi non ad alto rischio, sono stati richiamati per effettuare i tre test gold standard per la diagnosi di allergia alle penicilline. Come test diagnostico è stato eseguito il prick test seguito da intradermoreazione con Penicillina G e somministrazione orale del farmaco (500 mg di penicillina in compressa o 520 mg di amoxicillina liquida). Una somministrazione con dosi gradualmente crescenti è stata comunque effettuata in caso di reazione positiva (pomfo di diametro ≥ 3 mm) ad uno dei due test cutanei, se in assenza di altri sintomi di rilievo, questo anche sulla base della letteratura che conferma la sicurezza di tale metodica³.

Risultati

Dei 597 inclusi, 434 pazienti (72,6%) sono risultati a basso rischio di allergia alle penicilline mentre 163 (27,3%) hanno riferito almeno un sintomo ad alto rischio. Di quelli a basso rischio, 300 pazienti sono risultati eleggibili, di questi 100 pazienti sono stati sottoposti a test di conferma. La popolazione studiata (età 5-12 anni, mediana 9 anni, mediana di diagnosi di allergia 1 anno) aveva riferito comunemente sintomi quali prurito e rash cutaneo. Il 75% aveva assunto terapia antibiotica per otite. Nel 92% dei casi i familiari riferivano diagnosi di allergia da parte del medico curante che in realtà aveva valutato il paziente solo

nel 14% dei casi, per tutti gli altri si trattava di sintomi riferiti dai genitori spesso tramite contatto telefonico. Dei pazienti testati, il 3% ha presentato reazione cutanea positiva mentre il 100% dei pazienti è risultato negativo al challenge orale.

Discussione

Lo scopo di questo studio è stato valutare l'applicabilità di un questionario clinico per stratificare il rischio di reale allergia ed identificare la popolazione di bambini a basso rischio che potesse tollerare le penicilline senza rischio di reazione IgE mediata ai test 3 standardizzati, per confermarne la tolleranza. Tutti i pazienti classificati come a basso rischio per vera reazione IgE mediata sono risultati negativi ai test di conferma, come ipotizzato. I 3 pazienti che hanno presentato positività ai test cutanei sono comunque risultati negativi al challenge orale confermando la sicurezza dello studio in esame ed evidenziando uno scarso valore predittivo positivo dei test cutanei. Il curante dei singoli pazienti è stato contattato per verificare che i sintomi riferiti fossero a basso rischio. Nell'1% dei pazienti ad alto rischio non era stato valutato clinicamente da alcun medico e la diagnosi di allergia era stata posta telefonicamente. L'uso dei test cutanei per penicilline in Pronto Soccorso, testato con successo nel paziente adulto² in ambito pediatrico può essere di difficile applicazione. Inoltre l'uso dei soli test cutanei può portare ad una overdiagnosi soprattutto in bambini con sintomi a basso rischio di reale allergia. Nello studio in esame la somministrazione orale del farmaco è stata effettuata in tutti i pazienti, nonostante la positività dei test cutanei, anche sulla base dello studio di Mill effettuato su 818 bambini (in cui solo il 5,8% dei pazienti risultava poi positivo al challenge) che confermava la sicurezza dei challenge per farmaco. Questo studio conferma dunque l'utilità e la sicurezza del questionario nell'identificare i pazienti a basso rischio di reazione IgE mediata. Il limite dello studio sta nel fatto che non tutti i partecipanti abbiano acconsentito all'esecuzione dei test, elemento che potrebbe rappresentare un bias di selezione. Altro limite dello studio il fatto che il questionario si basa su sintomi riferiti dai genitori, con possibile misclassificazione di potenziali reazioni maggiori e/o anafilattiche come reazioni minori, sebbene i sintomi siano stati ridiscussi con i genitori prima del challenge orale. Infine, lo studio non è stato sufficientemente significativo da poter evitare i test cutanei per tutti i pazienti di Pronto Soccorso. Un nuovo studio potrebbe esaminare la possibilità di somministrazione di challenge orale in Pronto Soccorso Pediatrico nei pazienti a basso rischio.

Conclusioni

Tutti i bambini classificati come a basso rischio di reazione alle penicilline tramite il test proposto si sono dimostrati negativi ai test di conferma. I risultati di questo lavoro suggeriscono che sintomi riferiti dai genitori, classificabili come a basso rischio di reale allergia alle penicilline in Pronto Soccorso Pediatrico, non corrispondono a reale allergia quando i pazienti vengono valutati con test diagnostici standardizzati. L'uso del questionario proposto potrebbe facilitare la prescrizione delle penicilline in Pronto Soccorso Pediatrico.

COMMENTO

Il sospetto di allergia alle penicilline è, soprattutto in età pediatrica, di frequente riscontro nella pratica clinica, mentre bassa è la percentuale dei pazienti che ha effettuato valutazioni in merito. Sintomi riferiti dai genitori quali eruzione cutanea maculopapulare, orticaria, nausea, vomito o diarrea, starnuti o rinorrea, sono legati nella maggior parte dei casi all'episodio infettivo sottostante, quindi a basso rischio di reale allergia. Questo studio ha mostrato come sia possibile, mediante un questionario, identificare una popolazione con sintomi a basso rischio che risulti effettivamente negativa al challenge per via orale.

Il fatto che il questionario usato fosse già stato validato da un precedente studio effettuato dallo stesso gruppo su 500 bambini per identificare pazienti a basso rischio rappresenta sicuramente un punto di forza dello studio. Altro punto di forza la conferma su tutti e 100 i pazienti testati, classificati come pazienti a basso rischio, di effettiva assenza di reazione alla somministrazione orale di penicilline, nonostante la positività in 3 pazienti dei test cutanei, dato di dubbia interpretazione. Il principale limite del questionario è dato dal fatto che lo studio si basi principalmente su sintomi riferiti dai genitori, nonostante il contatto telefonico col medico curante, che in realtà nella maggior parte dei casi non aveva valutato personalmente il bambino. Bisogna comunque considerare che i pazienti con reazioni ritardate, non infrequenti nella pratica clinica, non siano stati presi in considerazione e dunque non è possibile valutare l'accuratezza del questionario in questo tipo di reazioni. Infine, la scarsa potenza dello studio, come già riportato dagli autori, rende difficile un reale uso del questionario aprendo però alla possibilità di ulteriori approfondimenti, basandosi sui dati acquisiti, tentando la somministrazione di un challenge orale in Pronto Soccorso Pediatrico nei pazienti a basso rischio.

Bibliografia

- 1 Vyles D, Chiu A, Simpson P, et al. Parent-reported penicillin allergy symptoms in the pediatric emergency department. *Acad Pediatr* 2017;17:251-5
- 2 Raja AS, Lindsell CJ, Bernstein JA, et al. The use of penicillin skin testing to assess the prevalence of penicillin allergy in an emergency department setting. *Ann Emerg Med* 2009;54:72-7.
- 3 Mill C, Primeau MN, Medoff E, et al. Assessing the diagnostic properties of a graded oral provocation challenge for the diagnosis of immediate and nonimmediate reactions to amoxicillin in children. *JAMA Pediatr* 2016;170:e160033.