

RIAP

Organo Ufficiale della Società Italiana
di Allergologia e Immunologia Pediatrica



Supplemento 1

Il test di provocazione orale per alimenti nella pratica clinica

a cura delle:

Commissione Allergie Alimentari della SIAIP

Commissione Diagnostica Allergologica della SIAIP

**M. Calvani, F. Paravati, S. Arasi, S. Barni, A. Bianchi, D. Caimmi,
P. Comberiati, B. Cuomo, C. Mastroianni, U. Pelosi, E. Verduci, M.C. Verga**

uno 2018 ■ anno XXXII

www.riaponline.it

**PACINI
EDITORE
MEDICINA**



Organo Ufficiale della Società Italiana
di Allergologia e Immunologia Pediatrica



Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica

Direttore Editoriale e Scientifico

Giampaolo Ricci

Co-Direttore Editoriale e Scientifico

Salvatore Barberi

Comitato di Redazione

Raffaele Badolato, Ahmad Kantar,
Massimo Landi, Alberto Martelli,
Diego Peroni, Caterina Rizzo

Segreteria Scientifica

Carla Mastroianni

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

CONSIGLIO DIRETTIVO SIAIP

Presidente

Marzia Duse

Vice Presidente

Domenico Minasi

Tesoriere

Ahmad Kantar

Consiglieri

Elena Galli, Giovanni Battista Pajno, Diego Peroni,
Mariangela Tosca

Segretario

Enrico Properzi

Revisori dei conti

Elisa Anastasio, Lucia Caminiti

Edizione

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

Marketing Dpt Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli
Medical Project - Marketing Director
Tel. 050 31 30 255 • atognelli@pacineditore.it

Fabio Poponcini
Sales Manager
Tel. 050 31 30 218 • fpoponcini@pacineditore.it

Alessandra Crosato
Junior Sales Manager
Tel. 050 31 30 239 • acrosato@pacineditore.it

Manuela Mori
Advertising Manager
Tel. 050 31 30 217 • mmori@pacineditore.it

Redazione

Lisa Andreazzi
Tel. 050 31 30 285 • landreazzi@pacineditore.it

Segreteria scientifica

Tel. 050 31 30 223 • redazione.riap@pacineditore.it

Grafica e impaginazione

Massimo Arcidiacono
Tel. 050 31 30 231 • marcidiacono@pacineditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



Seguici su www.facebook.com/pacinimedica

Supplemento 1 ■ uno 2018 ■ anno XXXII

www.riaponline.it

PACINI
EDITORE
MEDICINA

Il test di provocazione orale per alimenti nella pratica clinica

a cura delle:

Commissione Allergie Alimentari della SIAIP

Commissione Diagnostica Allergologica della SIAIP

M. Calvani¹, F. Paravati², S. Arasi³, S. Barni⁴, A. Bianchi¹, D. Caimmi⁵,
P. Comberiati⁶, B. Cuomo⁷, C. Mastroianni⁸, U. Pelosi⁹, E. Verduci¹⁰, M.C. Verga¹¹

¹ Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma; ² UOC Pediatria Ospedale San Giovanni di Dio, Crotone; ³ Unità di Allergologia, Dipartimento di Pediatria, Università di Messina e Allergologia Molecolare ed Immuno-modulazione, Dipartimento di Pneumologia Pediatrica ed Immunologia, Università Charité, Berlino, Germania; ⁴ SODc Allergologia, Azienda Ospedaliera Universitaria A. Meyer, Firenze; ⁵ Unità di Allergologia, Ospedale Universitario di Montpellier, Francia; ⁶ Clinica Pediatrica, Università di Verona; ⁷ UOC Pediatria, Ospedale Belcolle, Viterbo; ⁸ Allergologia Molecolare ed Immuno-modulazione, Dipartimento di Pneumologia Pediatrica ed Immunologia, Università Charité, Berlino, Germania e Centro di Allergologia e Immunologia Clinica, Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Parma; ⁹ Unità Pediatrica, Ospedale Santa Barbara, Iglesias; ¹⁰ Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano; ¹¹ Pediatra di libera scelta, ASL Salerno

1. PREMESSA

M. Calvani 1

2. STRATEGIE DI RICERCA E METODOLOGIA DI CONSENSO E DELLA FORZA DELLE EVIDENZE

P. Comberiati, D. Caimmi, M. Calvani, E. Verduci, M.C. Verga 2

3. DEFINIZIONE DI TEST DI PROVOCAZIONE ORALE. CRITERI DI INCLUSIONE E DI ESCLUSIONE

B. Cuomo, U. Pelosi 2

4. DIETA DI ELIMINAZIONE DIAGNOSTICA

B. Cuomo 4

5. RISCHI DEL TPO

F. Paravati 5

6. LA ANAMNESI NELLE ALLERGIE ALIMENTARI

M. Calvani 10

7. SPT E IgE SPECIFICHE PER ALLERGENI, MOLECOLE ALLERGENICHE E CUT-OFF NELLE ALLERGIE IgE MEDIATE

M. Calvani, A. Bianchi 11

8. TIPI DI TEST DI PROVOCAZIONE

S. Barni 17

9. SETTING E MISURE DI SICUREZZA

F. Paravati 19

10. MODALITÀ DI ESECUZIONE

S. Barni20

11. DOSI E INTERVALLI DI SOMMINISTRAZIONE

S. Arasi, C. Mastrorilli, A. Bianchi25

12. QUANDO CONSIDERARE POSITIVO UN TPO E QUANDO SOSPENDERLO

A. Bianchi, M. Calvani29

13. COME TRATTARE LA REAZIONE ALLERGICA

U. Pelosi, A. Bianchi36

14. LA DIMISSIONE DOPO IL TPO

P. Comberiati40

15. DAL TPO ALLA DESENSIBILIZZAZIONE ORALE PER ALIMENTI

M. Calvani45

Bibliografia47





Il test di provocazione orale per alimenti nella pratica clinica

a cura delle:
Commissione Allergie
Alimentari della SIAIP
Commissione Diagnostica
Allergologica della SIAIP

M. Calvani
F. Paravati
S. Arasi
S. Barni
A. Bianchi
D. Caimmi
P. Comberiati
B. Cuomo
C. Mastroianni
U. Pelosi
E. Verduci
M.C. Verga

Revisori

I. Dello Iacono
F. Atzeri
F. Ferrara
G. Brindisi
G. Romano

Corrispondenza

Mauro Calvani
Azienda Ospedaliera San Camillo
Forlanini, Roma
E-mail: mi5660@mclink.it

1. PREMESSA

M. Calvani

Le allergie alimentari costituiscono un problema rilevante per diversi motivi:

- sono frequenti e, secondo recenti studi epidemiologici, sia la prevalenza che la gravità sembrano in aumento, in specie in età pediatrica ^{1,2}. La loro prevalenza, ricavata da studi che hanno impiegato il test di provocazione orale, oscilla in 7 studi effettuati in nazioni diverse nei bambini di età inferiore ai 5 anni dallo 0,5 al 10% ³;
- sono pericolose e invalidanti: circa il 40% dei bambini affetti da allergia alimentare vanno incontro a reazioni allergiche pericolose per la vita e circa il 30% sono allergici a più di un alimento, cosa che comporta esclusioni dietetiche multiple e riduce la qualità della vita di chi ne è affetto ⁴;
- il loro peso sociale è ulteriormente accresciuto dal fatto che sono spesso sovradagnosticate, in quanto vengono attribuite alle allergie alimentari altre patologie o quadri clinici che, invece, con le allergie alimentari hanno poco a che fare, anche per l'impiego di test non validati e per la cattiva interpretazione dei comuni test diagnostici.

Questi ultimi, gli Skin Prick Test (SPT), la determinazione delle IgE specifiche o i Patch test per alimenti, non hanno una efficacia diagnostica assoluta e le loro positività non sono sufficienti a porre diagnosi di allergia alimentare, tranne in alcune particolari situazioni. Per tale motivo ancora oggi il test di provocazione orale per alimenti (TPO) viene considerato il gold standard per la diagnosi di allergia alimentare.

Il TPO è tuttavia un test complicato, che impegna sia il medico sia la famiglia, e non è scevro da rischi per il paziente. Sebbene sia impiegato da anni, presenta ancora molti punti controversi, ad esempio su quali siano i bambini da sottoporre al TPO, quale sia il modo migliore per eseguirlo e quando sia opportuno sospenderlo, ovvero quando considerare positiva una reazione.

Circa 8 anni fa la Società Italiana di Immunologia e Allergologia Pediatrica (SIAIP) produsse un documento, delle "norme pratiche di comportamento" volte a chiarire "Come si dovrebbe fare e valutare il test di provocazione orale per gli alimenti" ⁵. In questi anni molte cose sono cambiate. La diagnostica molecolare si è aggiunta ai test convenzionali, numerosi lavori hanno indagato l'efficacia diagnostica dei cut-off e il concetto stesso di tolleranza e di dieta si sono modificati.

Pertanto le Commissioni Allergia Alimentare e Diagnostica Allergologica della SIAIP hanno pensato fosse utile rivedere e aggiornare il documento, allo scopo

di fornire informazioni e indicazioni pratiche aggiornate circa le diverse problematiche connesse al TPO. Il documento è indirizzato sia al pediatra di famiglia che agli allergologi pediatri che si occupano di effettuare i TPO. Contiene infatti sia informazioni generiche circa la gestione del bambino con allergia alimentare che in-

formazioni pratiche e form utili alla registrazione dei sintomi insorti durante il TPO e alla dimissione del bambino dopo il TPO. Il beneficio atteso dalla lettura del documento e dalla utilizzazione dei form allegati è una maggiore uniformità nella esecuzione dei TPO e quindi una più corretta diagnosi delle allergie alimentari.

2. STRATEGIE DI RICERCA E METODOLOGIA DI CONSENSO E DELLA FORZA DELLE EVIDENZE

P. Comberiati, D. Caimmi, M. Calvani, E. Verduci, M.C. Verga

Il presente lavoro si propone come aggiornamento del documento *"Come si dovrebbe fare e valutare il Test di provocazione orale per alimenti. Norme pratiche di comportamento"* redatto dalle Commissioni Allergie Alimentari e Diagnostica Allergologica della SIAIP nel 2009 ⁵.

L'aggiornamento del suddetto documento è stato effettuato mediante un'analisi critica della letteratura scientifica attinente pubblicata da gennaio 2009 a agosto 2017. Gli articoli rilevanti sono stati identificati utilizzando il database MEDLINE con motore di ricerca PubMed, digitando le seguenti parole: "food challenges", "oral food challenges", "food hypersensitivity and diagnosis", "food allergy and diagnosis" e "food allergy and guidelines". Altri articoli sono stati individuati attraverso le bibliografie degli articoli rilevanti.

Per evitare di escludere studi importanti, la ricerca non è stata inizialmente ristretta per tipo di pubblicazione o disegno dello studio. Tutti questi lavori sono stati discussi in dettaglio e valutati per la qualità da ciascun autore in maniera indipendente. Nell'analisi degli articoli è stata data priorità alle più recenti Linee Guida e Raccomandazioni pubblicate dalle diverse Società Scientifiche Internazionali, alle revisioni sistematiche, alle metanalisi e agli studi randomizzati controllati condotti in particolar modo in soggetti di età pediatrica. I draft delle varie sezioni dell'articolo e delle raccomandazioni sono stati elaborati da alcuni autori e successivamente sottoposti alla verifica per correzioni e integrazioni da parte di tutti gli autori e revisori. Dopo aver effettuato le correzioni in modo da ottenere il più alto consenso possibile, è stato chiesto di votare il consenso per ogni singola raccomandazione. È stato definito Forte Consenso quando vi era un accordo superiore al 90%, Consenso se tra il 75 e il 89% e Approvazione se tra il 51 e il 74%. I livelli di prova e la forza delle raccomandazioni sono stati attribuiti secondo quanto suggerito dal Sistema Nazionale Linee Guida (Box 1).

3. DEFINIZIONE DI TEST DI PROVOCAZIONE ORALE. CRITERI DI INCLUSIONE E DI ESCLUSIONE

B. Cuomo, U. Pelosi

Il TPO è un test in vivo raccomandato per la diagnosi di allergia alimentare ⁶. Il test prevede la somministrazione orale dell'alimento sospettato e si svolge in modo controllato, standardizzato e documentato. La

reintroduzione nella dieta di un alimento precedentemente eliminato per un qualunque quadro clinico e la cui reintroduzione appaia sicura sulla base della storia clinica e della esecuzione delle IgE specifiche non dovrebbe essere considerata un TPO ⁶.

Criteri di inclusione

Il TPO è utile in tutti i seguenti casi:

- per stabilire o escludere la diagnosi di allergia alimentare, sia quando si sospetti una forma IgE mediata che una forma mista o non IgE mediata;

Box 1. Guida ai livelli di evidenza e grado delle raccomandazioni (secondo il Sistema Nazionale Linee Guida-SNLG, <http://www.snlg-iss.it/>)

Livello di prova

- I. Prove ottenute da più studi controllati randomizzati e/o revisioni sistematiche di studi randomizzati.
- II. Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
- III. Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
- IV. Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso controllo o loro metanalisi.
- V. Prove ottenute da studi di casistica senza gruppo di controllo.
- VI. Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile delle Linee Guida.

Forza delle raccomandazioni

- A. L'esecuzione della procedura diagnostica o terapeutica è fortemente raccomandata (indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II).
- B. Si nutrono dubbi sul fatto che la procedura o l'intervento debba sempre essere raccomandato, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
- C. Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
- D. L'esecuzione della procedura o intervento non è raccomandata.
- E. Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura o intervento.

- in tutti i soggetti con allergia già nota, anche se affetti da anafilassi, dopo un periodo di tempo congruo, di solito almeno un anno, per valutare l'eventuale acquisizione della tolleranza verso l'alimento colpevole;
- per testare la tolleranza a un alimento in soggetti sensibilizzati che non lo hanno mai assunto o ad alimenti cross-reattivi non introdotti nella dieta^{7 8};
- per determinare la dose minima di alimento in grado di scatenare l'insorgenza dei sintomi di allergia⁹ al fine di intraprendere una desensibilizzazione per via orale¹⁰ o come più di recente proposto da alcuni centri italiani e ripreso dalle recenti Linee Guida giapponesi sulla allergia alimentare, per valutare se è possibile mantenere nella dieta una piccola quantità dell'alimento tollerata^{11 12};
- per scopi di ricerca.

Criteri di esclusione

Non sono candidati a praticare il TPO i bambini:

- con storia di anafilassi recente (entro 12 mesi) in presenza di IgE specifiche positive per l'alimento sospettato;
- non in buona salute (affetti da infezioni acute delle

vie respiratorie o gastrointestinali, affezioni febbrili ecc.);

- affetti da malattie croniche in fase attiva o non controllate (malattie cardiovascolari, malattie respiratorie croniche, dermatite atopica ecc.);
- in terapia con farmaci che possono interferire con la reazione allergica o con la terapia della reazione allergica (antistaminici, steroidi sistemici, beta bloccanti, omalizumab ecc.). L'utilizzo di β_2 per via inalatoria e di antileucotrieni non costituisce una controindicazione all'esecuzione dell'esame^{9 13};
- per rifiuto dei genitori all'esecuzione del test.

In tutti i casi, prima di intraprendere l'esecuzione del TPO è opportuno considerarne il rapporto costo-beneficio. È quindi necessario un approfondito colloquio con i genitori per illustrare i rischi legati all'esecuzione del test perché vengano rapportati alle abitudini alimentari familiari e/o all'importanza nutrizionale dell'alimento sospettato per un corretto accrescimento del bambino. Ciò è anche importante, in particolare nei test di tolleranza, quando c'è il rischio di una reazione avversa di entità non prevedibile per alimenti la cui allergia tende a essere persistente nel tempo, come nel caso di pesce, crostacei, noci, nocciole, arachidi^{9 14-19}.

4. DIETA DI ELIMINAZIONE DIAGNOSTICA

B. Cuomo

La dieta di eliminazione diagnostica ha lo scopo di stabilire l'esistenza di un rapporto causa-effetto tra l'ingestione di un alimento e i sintomi. La mancata risposta clinica alla dieta di eliminazione ben condotta, ovvero la mancata remissione dei sintomi attribuiti alla allergia alimentare, esclude da sé la diagnosi ²⁰. Considerato che la dieta d'eliminazione rappresenta un utile strumento diagnostico, è importante che questa venga affrontata nella maniera più corretta possibile: è necessario che escluda completamente l'alimento sospettato per un periodo di tempo sufficiente a far regredire i sintomi. La durata varia a seconda delle manifestazioni cliniche e del meccanismo immunologico che li sottende, ma deve essere limitata sia per evitare inutili e dannose restrizioni nutrizionali, sia perché diete di eliminazione troppo lunghe possono aumentare il rischio di reazioni immediate gravi alla reintroduzione dell'allergene ⁸. Una dieta di eliminazione diagnostica dovrebbe durare da 1-2 settimane nelle forme di allergia IgE mediata fino a 4-6

settimane nelle forme miste e non IgE mediate. Nella Tabella I sono illustrate le raccomandazioni circa la durata proposte in letteratura nelle varie situazioni cliniche.

I genitori e, quando l'età lo consenta, il paziente stesso devono ricevere precise informazioni sulle modalità di eliminazione di un alimento e su come riconoscerne la presenza di tracce nascoste in altri cibi, nonché indicazioni sugli alimenti sostitutivi da utilizzare.

Occorrerà, ad esempio, indicare un latte ipoallergenico in tutti i bambini più piccoli di 2 anni di età e allattati artificialmente se posti a dieta di eliminazione per le proteine del latte vaccino. Tale indicazione potrà essere omessa per i bambini più grandi se l'apporto energetico, proteico, di calcio e vitamine appare appropriato. Per latte ipoallergenico si intende un latte che sia tollerato nel 90% dei casi (con un intervallo di confidenza (IC) del 95%). Solo gli idrolisati estensivi e le formule a base di aminoacidi di sintesi rientrano in questa definizione. Entrambi rappresentano i latti di prima scelta da consigliare durante la dieta di eliminazione diagnostica. Gli idrolisati estensivi possono essere costituiti da siero-proteine del latte vaccino o da caseina o da entrambe, ma possono essere anche idrolisati a base di proteine della soia e del riso. Questi due ultimi, meno studiati dei primi, non rappresentano delle prime scelte ²⁹. I latti a

Tabella I. Durata della dieta di eliminazione diagnostica nelle varie situazioni cliniche.

NIAID, 2010 ²¹ (Boyce et al. per l'allergia a vari alimenti)	Da 2 a 8 settimane
DRACMA, 2010 ²² (Fiocchi et al. per l'allergia al latte vaccino)	Da 2 settimane a molte settimane
UK NICE, 2011 ²³ (Barry et al. per l'allergia a vari alimenti)	Da 2 a 6 settimane
PRACTALL, 2012 ⁹ (Sampson et al. per l'allergia a vari alimenti)	Da 2 a 6 settimane
ESPGHAN, 2012 ²⁴ (Koletzko et al. per l'allergia al latte vaccino)	Da 1 a 5 giorni per le forme IgE mediate Da 1 a 2 settimane per le forme non IgE mediate Fino a 2-4 settimane per le forme con sintomi gastrointestinali
UK NICE, 2013 ²⁵ (Venter et al. per l'allergia non IgE mediata al latte vaccino)	Da 2 a 4 settimane
BSACI, 2014 ²⁶ (Luyt et al. per l'allergia al latte vaccino)	6 settimane
EAACI, 2014 ²⁷ (Muraro et al. per l'allergia a vari alimenti)	Da 2 a 6 settimane
DGAKI, 2015 ⁸ (Worm et al. per l'allergia a vari alimenti)	Da 1 a 2 settimane per le forme IgE mediate Da 1-2 settimane per la dermatite atopica Da 3 a 4 settimane per le forme non IgE mediate
Consensus esperti turchi, 2016 ²⁸ (Kansu et al. per l'allergia al latte vaccino)	Da 1 a 3 giorni per le forme IgE mediate Da 1 a 2 settimane per le forme non IgE mediate Da 2 a 4 settimane per i sintomi gastrointestinali
Linee Guida giapponesi, 2017 ¹² (Ebisawa et al. per l'allergia a vari alimenti)	Da 1 a 2 settimane

base di aminoacidi sono più costosi degli idrolisati estensivi e per tale motivo nella dieta di eliminazione diagnostica vengono indicati solo in condizioni particolari:

- nei soggetti con grave reazione allergica immediata all'assunzione delle proteine del latte vaccino;
- nei rarissimi casi in cui un bambino, durante l'allattamento esclusivo al seno, abbia manifestato sintomi causati dal passaggio delle proteine del latte vaccino nel latte materno e necessiti l'aggiunta di un latte in formula;
- nel caso di gravi forme di allergia non IgE mediata come l'esofagite eosinofila, la FPIES e l'enteropatia cronica;
- nei casi di mancato accrescimento ponderale o rifiuto o reazione all'uso degli idrolisati estensivi ²⁸.

Le recenti Linee Guida BSACI ²⁶ ne propongono l'impiego anche nei soggetti affetti da più di una forma di allergia alimentare, anche se tale indicazione appare poco supportata da evidenze.

Per quanto riguarda altri tipi di formule: il latte di soia può essere preso in considerazione sopra i 6 mesi di vita per il suo basso costo, la sua migliore palatabilità e l'equivalente valore nutrizionale rispetto alle formule idrolisate ³⁰. Non se ne raccomanda la prescrizione sotto i 6 mesi di vita per il più elevato rischio di sensibilizzazione alla soia e il possibile rischio legato alla introduzione di fitoestrogeni ²⁶. L'utilizzo di latti di altri mammiferi deve essere evitato a causa del rischio di cross-reattività con il latte di mucca e per l'inadeguato apporto nutrizionale. In particolare le caseine del latte di capra presentano un'elevata omologia con le caseine del latte vaccino. Il latte di asina invece, sebbene tollerato in un numero maggiore di pazienti, non è largamente disponibile e non ne sono sufficientemente documentate le proprietà nutrizionali e la sicurezza igienica ²⁶.

La parziale idrolisi dei latti HA espone a un elevato rischio di fallimento della dieta e controindica quindi il loro utilizzo nelle diete di eliminazione ³¹.

Raccomandazione n. 1

La dieta di eliminazione diagnostica deve escludere completamente l'alimento sospettato per un periodo di tempo sufficiente a far regredire il quadro clinico, diverso in base alla sintomatologia presentata. La durata della esclusione dell'alimento deve essere limitata e deve essere seguita dalla sua reintroduzione per la conferma della diagnosi.

Consenso: Forte (13/13)

Livello di evidenza: VI

Grado della raccomandazione: A

Nota: la raccomandazione così formulata non è centrata sulla necessità della dieta di eliminazione diagnostica ma sulla sua limitata durata nel tempo. Sulla durata non ci sono evidenze.

5. RISCHI DEL TPO

F. Paravati

I rischi intrinseci del TPO sono rappresentati dalle eventuali reazioni avverse che possono variare in gravità da lievi a potenzialmente pericolose per la vita del paziente; purtroppo recentemente (4 agosto 2017) è stato pubblicato sul sito dell'*American College of Allergy Asthma and Immunology* la notizia del primo caso

di anafilassi fatale durante un TPO, effettuato con il latte cotto in un bambino di 3 anni, in Alabama.

Pertanto, ancora di più oggi è opportuno discutere con la famiglia gli obiettivi del test, il rapporto rischio/beneficio, la terapia che verrà instaurata in caso di reazioni di ipersensibilità ed è necessario acquisire un consenso informato scritto ^{11 32 33}. Le reazioni avverse sistemiche sono riportate in percentuali variabili a seconda dei criteri di inclusione e della selezione dei bambini da sottoporre al TPO e possono arrivare in casistiche particolarmente selezionate anche al 28%

dei challenge ³⁴. La gravità di una reazione avversa non è sempre prevedibile. Sono stati utilizzati diversi parametri (età, anamnesi di pregresse reazioni avverse, esito degli SPT, livelli di IgEs) quali indicatori dello sviluppo e della gravità di una potenziale reazione avversa durante il TPO, ma il loro valore predittivo è piuttosto variabile, mentre non esistono attualmente marker valutabili nel predire l'esito di un TPO nelle allergie alimentari non IgE mediate o a eziologia mista ^{35 36}. Le reazioni avverse che si verificano in corso di TPO possono interessare la cute, il tratto gastrointestinale, l'apparato respiratorio, l'apparato cardiovascolare e, come conseguenza di ciò, il sistema nervoso centrale (Tab. II).

Il challenge effettuato dopo un periodo di eliminazione dell'alimento dalla dieta può esitare in una reazione acuta e grave anche se l'anamnesi non era suggestiva al riguardo ³⁷.

I fattori che determinano il rischio di una reazione avversa nel corso di un TPO sono diversi e comprendono: il meccanismo immunopatogenetico sottostante e, nel caso delle reazioni di tipo IgE mediato, l'allergene a

cui il soggetto è sensibilizzato, la dose dell'allergene ingerita, il grado di sensibilizzazione, il tipo di molecola allergenica, l'età del bambino, la presenza di asma, l'anamnesi di pregressa reazione avversa grave, la presenza di cofattori ^{6 39} e i criteri in base ai quali si sospende un TPO.

Meccanismo immunologico

Le reazioni IgE mediate sono di certo quelle potenzialmente più rischiose per la possibilità di evolvere verso la anafilassi, condizione, come è noto, potenzialmente pericolosa per la vita. Le forme non IgE mediate, invece, di solito determinano soprattutto sintomi gastrointestinali subacuti o cronici, con la eccezione della FPIES. Questa è caratterizzata più spesso da una reazione acuta che può evolvere, nei casi più gravi, nello shock.

Tipo di allergene

Tutti gli alimenti possono potenzialmente produrre una reazione avversa. Tra quelli più frequentemente coinvolti in reazioni avverse gravi di tipo anafilattico vi sono

Tabella IIa. Sintomi in corso di reazioni IgE mediate e non IgE mediate indotte da alimenti.

Tipo di reazione	Organo/apparato target			
	Cute	Occhio	Vie aeree	
			Alte	Basse
<i>IgE mediata</i>	• Eritema • Prurito • Orticaria • Angioedema	• Prurito • Eritema congiuntivale • Lacrimazione • Edema periorbitale	• Congestione nasale • Prurito • Rinorrea • Starnutazione • Edema laringeo • Tosse abbaiente • Cornage • Tirage • Raucedine • Tosse secca	• Tosse • Costrizione toracica • Dispnea • Wheezing • Retrazioni costali • Impegno dei muscoli accessori della respirazione
<i>Non IgE mediata</i>				
AD	• Rash eczematoso	–	–	–
FPIES (acuta)	• Pallore • Cianosi	–	–	–
FPIAP	–	–	–	–
EoE	–	–	–	–

AD = dermatite atopica, FPIES = sindrome da enterocolite allergica indotta da proteine alimentari, FPIAP = proctocolite allergica indotta da proteine alimentari, EoE = esofagite eosinofila (da Sampson et al., 2014 ¹⁴ e Abrams et al., 2016 ³⁸, mod.).

Tabella IIb. Sintomi in corso di reazioni IgE mediate e non IgE mediate indotte da alimenti.

Tipo di reazione	Organo/apparato target			
	Gastrointestinale	Cardiovascolare	Neurologico	Miscellanea
<i>IgE mediata</i>	• Angioedema orale (labbra, lingua o palato) • Prurito orale • Nausea • Dolori addominali di tipo colico • Vomito • Diarrea	• Tachicardia • Bradicardia • Ipotensione • Vertigini • Sincope	• Iporeattività • Pianto • Irritabilità • Sonnolenza • Perdita di coscienza	• Contrazioni uterine • Senso di morte imminente
<i>Non IgE mediata</i>				
AD	–	–	–	–
FPIES (acuta)	• Vomito protratto • Diarrea	• Ipotensione • Shock ipovolemico • Letargia	–	• Ipotermia
FPIAP	• Feci sanguinolente • Talora diarrea	–	–	• Lieve anemia
EoE	• Nausea • Vomito • Dolore e/o pirosi retrosternale • Disfagia • Dolori addominali • Impatto bolo alimentare	–	–	• Avversione al cibo • Scarso accrescimento • Calo ponderale

AD = dermatite atopica, FPIES = sindrome da enterocolite allergica indotta da proteine alimentari, FPIAP = proctocolite allergica indotta da proteine alimentari, EoE = esofagite eosinofila (da Sampson et al., 2014¹⁴ e Abrams et al., 2016³⁸, mod.).

le arachidi, la frutta a guscio, il latte, l'uovo, il pesce e i crostacei¹⁴. In un recente report, Niggemann et al. descrivono 3 casi di grave anafilassi che hanno necessitato di un ricovero in terapia intensiva come conseguenza di challenge al latte, uovo e noccioline⁴⁰. In uno studio retrospettivo italiano sono stati analizzati 544 TPO in età pediatrica, di cui il 48,3% è risultato positivo. Gli alimenti più frequentemente testati erano latte e uovo, raramente arachidi e frutta a guscio (probabilmente sia per la bassa prevalenza dell'allergia all'arachide in Italia che per il rifiuto da parte dei genitori di testare alimenti facilmente escludibili dalla dieta). Gli autori non hanno riscontrato l'associazione tra rischio di reazione avversa grave e tipo di alimento testato¹⁵. Nello studio *Health Nuts* è stato, invece,

osservato che l'anafilassi si verificava meno frequentemente in soggetti con TPO positivo per l'uovo (1,6%) rispetto ai challenge per arachide (4,3%, $P = 0,09$) e sesamo (6,3%, $P = 0,07$)⁴¹. Un'analisi retrospettiva condotta su 1843 challenge, ha evidenziato che alcuni alimenti mostrano una sorta di preferenza organo-specifica nella comparsa di sintomi durante il TPO. Lo sviluppo di sintomi gastrointestinali era più frequente durante i TPO con uovo e arachide ($P < 0,05$) rispetto a quelli con latte, soia e grano. Lo sviluppo di sintomi respiratori era più comune durante i TPO con arachide ($P < 0,05$) rispetto al latte, soia, uovo e grano. Al contrario i sintomi cutanei sono presenti in quasi tutti i challenge positivi⁴². Nella FPIES, invece, l'alimento più di frequente responsabile è il latte vaccino, seguito

da soia e cereali, ma anche uova, pollo, pesce e crostacei, verdura e frutta ⁴³.

Grado di sensibilizzazione

Sebbene vi sia un largo consenso sul fatto che valori più elevati di sIgE e SPT siano associati a un fallimento del TPO nelle allergie IgE mediate, essi non risultano sempre in grado di predire la gravità di una reazione avversa, forse perché la gravità è influenzabile da molteplici fattori ^{34 44-46}.

Molecole allergeniche

Le molecole allergeniche appartenenti alla superfamiglia delle prolamine (α -amilasi e inibitori delle proteasi, non specific lipid transfer proteins (nsLTPs) e le proteine di deposito come 2S albumine) e la famiglia delle cupine (proteine di deposito come le viciline e legumine) sono ad alto rischio di indurre reazioni anafilattiche ⁴⁷. Al contrario, le profiline e i CCD (*cross-reactive carbohydrate*) sono componenti labili, in grado di produrre solo sintomi da contatto come la Sindrome Orale Allergica (SOA) come le proteine PR-10 (Bet v 1 omologhe), che però in alcune occasioni possono dare reazioni più severe. Un esempio di stratificazione del rischio in allergologia è l'impiego della CRD per identificare la presenza di sIgE per la omega-5-gliadina, appartenente alla famiglia delle prolamine e principale allergene scatenante l'anafilassi grano-dipendente indotta da esercizio fisico, anche se questo è valido soprattutto per l'adulto, in quanto nel bambino in Europa la molecola più frequente sembra essere la LTP del grano ⁴⁸. La concentrazione della frazione di omega-5-gliadina nell'estratto di grano è scarsa, pertanto la determinazione convenzionale delle sIgE può dare risultati negativi o molto bassi. Anche tra gli allergeni di derivazione animale è possibile riconoscere i pattern rilevanti di sensibilizzazione ad alto rischio di reazioni avverse e persistenza dell'allergia (caseina o Bos d 8, ovomucoide o Gal d 1, tropomiosina, parvalbumina) ³⁹.

Dose

Un'anamnesi di pregressa reazione avversa grave all'alimento assunto in tracce costituisce un fattore di rischio durante l'esecuzione di un TPO ^{6 9}. Alcuni autori, in un'analisi retrospettiva, hanno cercato di definire se esista una correlazione tra la dose minima di alimento in grado di scatenare una reazione

avversa (*Minimum Eliciting Dose*, MED) e la gravità della reazione avversa. Da questa revisione che include dati relativi ai challenge di soggetti con allergia alle arachidi (n = 257), alle proteine del latte vaccino (n = 167), all'uovo (n = 50) e alla soia (n = 45) è emerso che i pazienti con reazioni avverse gravi all'arachide presentavano valori di MED significativamente più elevati rispetto ai soggetti con reazioni avverse lievi o moderate ($P < 0,001$), mentre non vi era una differenza statisticamente significativa tra le MED dei pazienti con reazioni lievi e moderate all'arachide, e nei soggetti con reazioni avverse lievi, moderate o gravi al latte, all'uovo e alla soia ⁴⁹. Mentre, in uno studio precedente, su una popolazione di 286 individui allergici all'arachide, la distribuzione della MED per i soggetti con anamnesi di grave reazione avversa (40 soggetti) non differiva significativamente dalla MED di quei pazienti con anamnesi di reazione meno grave (123 soggetti) ⁵⁰.

Età, anamnesi di pregressa anafilassi e asma

Sono stati associati al rischio di reazioni avverse gravi, ma non in tutti gli studi costituiscono indici predittivi della gravità della reazione durante il challenge ⁵¹⁻⁵³. L'età più grande del bambino costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo di anafilassi durante l'esecuzione del TPO ^{15 54 55}. Calvani et al. hanno riportato che l'età media dei bambini con anafilassi è significativamente maggiore rispetto ai bambini con reazioni multiorgano o reazioni lievi ($P = 0,03$). Ciò è probabilmente correlato alla comparsa di nuove sensibilizzazioni e allo sviluppo di asma nel bambino più grande ¹⁵. L'anamnesi di un'anafilassi e/o reazione avversa registrata nel corso dell'ultimo anno costituiscono due fattori di rischio di reazione avversa grave durante il TPO ^{6 14}. Tuttavia, in uno studio recente, alcuni autori hanno dimostrato che la comparsa di una reazione multiorgano in corso di challenge all'uovo non si associa a un'anamnesi di pregressa reazione multiorgano e viceversa ⁵⁶. L'asma è un fattore di rischio per reazioni allergiche gravi indotte da alimento in tutte le fasce di età ¹⁴. Altre patologie quali disordini delle mastcellule e malattie cardiovascolari sottostanti sono associate a un aumentato rischio di grave anafilassi ^{14 27}.

Noone et al. hanno valutato il profilo di sicurezza del challenge effettuato a scopi scientifici, ossia per

confermare un'allergia alimentare prima dell'ingresso del paziente in un trial clinico, descrivendo la percentuale e i fattori di rischio dell'anafilassi indotta da alimento e richiedente il trattamento con adrenalina. Diversamente da quanto esposto sopra, non è stata riscontrata alcuna differenza significativa tra soggetti con reazione avversa trattata con adrenalina e non, in termini di età, sesso, alimento testato, presenza di allergia alimentare multipla, anamnesi di pregressa anafilassi. Nei soggetti in cui era stata utilizzata l'adrenalina non è stata osservata una maggiore prevalenza di asma rispetto al gruppo di controllo, ma una percentuale più alta di reazioni avverse pregresse trattate con il medesimo farmaco. I due gruppi erano paragonabili in termini di livelli di sIgE, SPT, quantità media di proteine alimentari inducenti la reazione e dose cumulativa al termine del challenge ⁵⁷.

Cofattori

La presenza di alcuni cofattori aumenta il rischio di reazione avversa e incide anche sulla gravità della medesima. L'esercizio fisico, la febbre, le infezioni acute, lo stato premestruale, lo stress emotivo, l'impiego di farmaci (FANS) e l'ingestione di alcolici possono favorire lo sviluppo di alcune reazioni allergiche all'alimento. L'uso di farmaci beta-bloccanti può costituire un fattore di rischio di reazione avversa grave, nel caso in cui sia richiesto il trattamento con adrenalina ^{9 27}.

Score di predittività di reazioni gravi al challenge

Sono stati altresì elaborati sistemi più complessi, includenti sia i risultati dei test che i dati clinici, con un migliore potere predittivo del rischio di reazione avversa in corso di TPO. In particolare, alcuni autori hanno sviluppato uno score per predire il rischio di reazioni avverse gravi in corso di TPO per latte o arachide, attraverso uno studio retrospettivo che ha preso in considerazione circa 1000 challenge effettuati in 5 anni. Sono stati individuati 4 indicatori maggiori associati indipendentemente al fallimento del TPO: sIgE (odds ratio (OR = 1,04, P < 0,0001), diametro del pomfo SPT (OR = 1,23, P < 0,0001), anamnesi di pregressa reazione all'alimento (OR = 1,13, P < 0,01) e anamnesi di pregressa reazione avversa non cutanea (OR = 1,99, P < 0,01). Tre fattori erano associati indipendentemente allo sviluppo di anafilassi: diametro del pomfo

(OR = 1,16, P < 0,001), anamnesi di pregressa reazione avversa non cutanea (OR = 4,24, P < 0,01), età (OR = 1,07, P < 0,03). È stato così elaborato uno score che teneva in considerazione SPT, sIgE, anamnesi di reazione avversa di tipo non cutaneo ed età (si attribuiva 1 punto in caso di diametro SPT > 9 mm, sIgE > 6 kU/L, età > 5 anni e anamnesi di iniziale reazione avversa non cutanea). Un punteggio di 0-1 aveva un valore predittivo negativo per reazione multiorgano al challenge del 95% per il latte, 91% per l'uovo e 93% per l'arachide, mentre un punteggio di 3-4 possedeva un potere predittivo positivo per anafilassi del 62% per il latte, 92% per l'uovo e 86% per l'arachide ⁵⁸.

Mancata interruzione del TPO dopo comparsa di sintomi oggettivi lievi

Laddove il TPO non venga interrotto alla comparsa dei primi sintomi obiettivi è più frequente la comparsa di reazioni sistemiche o anafilassi. Nello studio effettuato da Wainstein i bambini con sospetta allergia alle arachidi venivano sottoposti a TPO con arachidi; il test veniva continuato se il bambino presentava sintomi obiettivi lievi e interrotto solo se presentava anafilassi. Nel corso dello studio 21 su 55 bambini hanno sviluppato anafilassi. Solo in 3 casi su 21 la anafilassi era il primo sintomo della reazione allergica, negli altri casi la reazione anafilattica era stata preceduta da sintomi oggettivi lievi, per cui se il TPO fosse stato interrotto allora, probabilmente si sarebbero potute evitare 18/21 anafilassi ⁵⁹. Conclusioni simili sono riportate dallo studio di Calvani et al. In una casistica di 66 bambini sottoposti a TPO per il latte, il test veniva continuato anche dopo la comparsa di sintomi oggettivi e interrotto solo alla comparsa di sintomi anafilattici. Forzando il TPO circa la metà dei bambini è riuscito successivamente a tollerare l'alimento ma l'altra metà ha manifestato reazioni anafilattiche severe, in 3 casi anche con compromissione cardiovascolare.

Anafilassi bifasica

L'impiego dell'adrenalina durante l'esecuzione del TPO varia dal 9 all'11% dei challenge positivi ^{45 54 61} e le reazioni bifasiche sono piuttosto rare ^{54 61 62}. L'incidenza riportata di anafilassi bifasica è compresa tra l'1% e il 20%. La gravità della fase tardiva è variabile ma raramente fatale. Non vi sono indicatori

che consentano di riconoscere le reazioni bifasiche, tuttavia sono stati proposti alcuni potenziali fattori come: gravità della fase iniziale con coinvolgimento multiorgano già all'esordio, somministrazione ritardata dell'adrenalina o a posologia sub-ottimale, edema laringeo o ipotensione durante la fase iniziale ^{63 64}. Non è chiaro se la somministrazione di steroidi du-

rante la fase iniziale possa prevenire o attenuare la reazione tardiva. In una revisione retrospettiva di 614 challenge positivi è stato rilevato che i soggetti con anafilassi bifasica avevano assunto, con elevata probabilità, steroidi, e in alta percentuale adrenalina (anche in dosi multiple) e antistaminici per il trattamento della reazione iniziale ⁶².

Raccomandazione n. 2

L'esecuzione del TPO deve essere preceduta da un'attenta valutazione dei possibili fattori di rischio predisponenti una reazione più severa (anamnesi di una precedente reazione grave, anamnesi positiva per asma, tipo di molecola allergenica cui è sensibilizzato, intensità di sensibilizzazione, età, precedenti reazioni a basse dosi, presenza di cofattori).

Consenso: Forte (13/13)

Livello di evidenza: IV

Grado della raccomandazione: A

6. LA ANAMNESI NELLE ALLERGIE ALIMENTARI

M. Calvani

La raccolta di una corretta storia clinica è di importanza fondamentale per la diagnosi di allergia alimentare. La anamnesi da sola non è sufficiente a porre la diagnosi ma è condizione necessaria per valutare la utilità di procedere nel complesso iter diagnostico e di quale iter diagnostico effettuare oltre che nella interpretazione delle risposte degli esami. Nella anamnesi andranno indagati i sintomi presentati, il possibile allergene, il rapporto temporale tra ingestione e comparsa dei sintomi, la dose ingerita, l'eventuale riproducibilità dell'evento, il tipo di processazione dell'allergene ingerito, malattie

concomitanti, possibili cofattori o cross reattività, altre allergie, il ruolo del sospetto allergene nella dieta e l'eventuale effetto di diete precedenti (Tab. III). Scopo della anamnesi è chiarire se il quadro clinico è compatibile con una allergia alimentare e in particolare con una reazione IgE mediata o meno. Orientano per una reazione allergica IgE mediata la insorgenza di un quadro clinico caratterizzato da sintomi di interessamento cutaneo (orticaria, angioedema, rash eritematoso ecc.) o respiratori (rinocongiuntivite, tosse o difficoltà respiratoria o asma) o gastrointestinali (prurito orale o nausea o vomito o dolore addominale e diarrea) o malessere e ipotensione entro 2 ore dalla assunzione di un possibile allergene alimentare. Sintomi a insorgenza più tardiva, in specie se di tipo gastrointestinale, orientano per un meccanismo non IgE mediato.

Tabella III. Domande da effettuarsi per una corretta anamnesi di allergia alimentare.

Descrizione dei sintomi attribuiti all'ingestione dell'alimento	Che sintomi ha presentato e in che tempi? Come sono stati trattati i sintomi? In quanto tempo sono regrediti?
Possibile allergene scatenante	Quale alimento avrebbe causato la reazione? È un allergene tipico per l'età e per le nostre abitudini alimentari?
Relazione temporale con l'alimento	Quanto tempo dopo averlo ingerito si è verificata la reazione?

segue

Tabella III. *continua*

Alimenti crudi o processati	La reazione si è verificata con alimenti crudi o cotti e come cotti?
Via di esposizione all'allergene	Attraverso quale via è stato esposto all'allergene alimentare? (Ingestione? Inalazione? Contatto?)
Riproducibilità	La reazione si è ripetuta altre volte?
Quantità dell'allergene	Che quantità ne ha assunto prima di avere la reazione?
Malattie concomitanti	Di quali altri problemi soffre o soffriva il bambino? (Inclusi quelli allergici)
Possibili cofattori	Aveva assunto alcool o fatto esercizio prima di aver assunto l'alimento sospetto?
Possibili cross reattività	Assume altri alimenti simili all'alimento sospetto e sono tollerati? C'è cross reattività tra l'alimento sospettato ed eventuali inalanti? È allergico al latex?
Altre allergie	È in grado di mangiare (altri alimenti)?
Apporto dietetico	L'allergia alimentare compromette la sua dieta?
Diete precedenti	Ha mai tolto l'alimento dalla dieta e se sì con quale risultato?

Da Muraro et al., 2014²⁷, mod.

Raccomandazione n. 3

La raccolta di una corretta storia clinica è fondamentale per la diagnosi di allergia alimentare. L'anamnesi da sola non è sufficiente a porre la diagnosi, ma è condizione necessaria per valutare l'utilità di procedere nel complesso iter diagnostico e per scegliere quale percorso diagnostico effettuare, oltre che per interpretare correttamente le risposte degli esami.

Consenso: Forte (13/13)

Livello di evidenza: V

Grado della raccomandazione: A

7. SPT E IgE SPECIFICHE PER ALLERGENI, MOLECOLE ALLERGENICHE E CUT-OFF NELLE ALLERGIE IgE MEDIATE

M. Calvani, A. Bianchi

Nel sospetto di una allergia alimentare IgE mediata la decisione di procedere all'esecuzione di un challenge è una scelta complessa che può essere influenzata da diversi fattori tra cui, oltre la storia clinica del paziente, anche l'età, i sintomi presentati nelle precedenti reazioni avverse, le eventuali altre allergie alimentari concomitanti, l'importanza dell'alimento (frequenza nella dieta, valore nutrizionale, preferenze del paziente e/o della famiglia) e, non ultimo, l'intensità della sensibilizzazione verso l'alimento.

È ben noto che la probabilità di una reazione clinica al challenge aumenti con l'aumentare della dimensione del pomfo allo SPT e/o del valore delle IgE specifiche per un alimento. Per tale motivo negli scorsi anni, diversi autori hanno cercato di individuare quei valori del pomfo o delle IgE specifiche, denominati cut-off, oltre i quali era molto probabile l'insorgenza di una reazione allergica e ne hanno suggerito l'impiego per far diagnosi di allergia a un alimento senza passare attraverso il challenge. Tali proposte sono state recepite da alcune Linee Guida e Consensus internazionali^{5 6 65 66}. Tuttavia, con il passare degli anni e con l'aumentare degli studi, ci si è resi conto che i cut-off individuati mostravano una ampia variabilità e le successive Linee Guida sull'argomento hanno continuato a citare i cut-off, ma suggerendo di usarli "con cautela

e adattandoli alla popolazione di ogni singolo centro⁹. È necessario, infatti, ricordare che esistono 2 differenti tipi di cut-off in letteratura: 1) cut-off basati sul valore predittivo positivo (VPP) elevato ($\geq 95\%$); 2) cut-off basati sulla specificità elevata ($\geq 95\%$). I primi, essendo basati sui valori predittivi, dipendono da variabili quali in particolare la prevalenza di allergia nella popolazione studiata, ma non solo; i secondi, invece, non hanno queste limitazioni, ma sono meno frequentemente proposti. Questi due metodi danno origine a valori di cut-off diversi anche nella stessa popolazione. In realtà i cut-off mostrano una alta variabilità tra i diversi studi anche a causa di altri fattori, quali ad esempio la selezione dei pazienti arruolati, i criteri di positività del challenge oltre che l'età del bambino o il tipo di allergene utilizzato per l'esecuzione degli SPT (estratto commerciale o prick by prick) e, per alcuni alimenti (principalmente il latte e l'uovo), anche la cottura dell'alimento somministrato.

Lo scorso anno la Commissione Diagnostica della SIAIP ha revisionato la letteratura al fine di identificare i cut-off per i due alimenti più comunemente presenti nella nostra dieta e più frequentemente responsabili di reazione allergica, ovvero latte vaccino e uovo⁶⁷⁻⁶⁹, tenendo conto delle variabili sovraesposte e selezionandoli sulla base degli studi metodologicamente migliori (prospettici e/o in DBPCFC) e con migliore valutazione al QUADAS-2⁷⁰. Nelle Tabelle IV e V sono illustrati tali cut-off. I valori dei cut-off sono per entrambi gli alimenti generalmente più bassi nei bambini di età inferiore ai 2 anni e nell'allergia al crudo piuttosto che al cotto, sia per gli SPT che per le IgE specifiche. Non è stato possibile, invece, identificare un valore di cut-off per le IgE suggestivo di allergia all'uovo cotto (frittata o sodo) e all'uovo cotto estensivamente al forno (baked) perché i valori suggeriti dai lavori in letteratura sono troppo diffusi. Analogamente non è stato possibile individuare cut-off per IgE per latte vaccino nei bambini ≥ 2 anni e per le singole frazioni proteiche suggestivi di allergia al latte fresco perché gli studi sono ancora troppo pochi e con risultati discordanti. Lo stesso vale per il latte cotto a qualunque età.

Come possiamo utilizzare i cut-off?

Il valore predittivo positivo indica la probabilità che un bambino abbia l'allergia se il test è positivo. Tuttavia, come ricordato, dato che il VPP dipende da molte variabili, tra cui la prevalenza della malattia nella popolazione, non è possibile trasferire automaticamente

i cut-off con il 95% VPP riscontrato in uno studio a una popolazione diversa ed, in particolare, al singolo bambino che domani incontreremo. In sostanza i cut-off con VPP possono essere utilizzati con discreta efficacia soprattutto nei centri che li hanno elaborati o in altri centri di allergologia in cui la prevalenza di allergia nei TPO sia simile a quella dello studio in cui è stato ricavato il cut-off. Al di fuori di queste situazioni è stato suggerito di utilizzare il rapporto di verosimiglianza o Likelihood Ratio (LR), che non dipende dalla prevalenza della malattia e che offre un approccio diagnostico diverso, praticabile a livello del singolo paziente. Questo approccio riflette il ragionamento clinico che ogni medico svolge di fronte ad ogni paziente. Il LR si realizza combinando a) la probabilità pre-test, che è influenzata dalla storia clinica, basata sulla corretta e approfondita anamnesi, che a sua volta influenza la prevalenza di allergia nella popolazione studiata personale, con b) la probabilità post-test, ovvero il risultato del test diagnostico, quali ad esempio gli SPT o la determinazione delle IgE specifiche per l'alimento sospettato. Il LR evidenzia quante volte è più probabile che un dato risultato sia visto in un paziente allergico all'alimento rispetto a un paziente che tolleri quell'alimento. Maggiore è il LR, più forte è la probabilità che ci sia una allergia. Dato che un LR > 10 indica una forte probabilità di allergia, il riscontro di un LR > 10 rende verosimilmente inutile eseguire il TPO^{11 27}.

Il LR può essere ricavato con una semplice formula matematica ($\text{sensibilità}/1 - \text{specificità}$) oppure usando il nomogramma di Fagan, che semplifica il calcolo a una percentuale piuttosto che a un Odd Ratio.

Stabilire con precisione la probabilità pre-test non è sempre facile, ma la si può presumere con una certa approssimazione, conoscendo la storia clinica del bambino. Ad esempio, un bambino di circa 1 anno che non ha alcuna storia clinica e in cui l'analisi sia fatta per caso, dovrebbe avere una probabilità pre-test del 3-5%, pari alla prevalenza della allergia alimentare nella popolazione generale in quella fascia di età. Se c'è un minimo di storia che ha fatto pensare a una allergia, il rischio sale almeno al 10%⁴⁶. Una anamnesi positiva per una dermatite atopica moderata/grave può aumentare la probabilità pre-test al 40%⁸² e sempre approssimativamente del 40-50% è la probabilità pre-test di chi esegue un TPO in un centro di allergologia in Italia o all'estero⁸³. Se ha la dermatite atopica e si sospetta una reazione allergica la probabilità può salire anche al 50%⁸⁴

Tabella IV. Cut-off per uovo.

<i>a) cut-off per SPT al challenge con uovo crudo</i>				
SPT	< 2 anni	Ref	> 2 anni	Ref
Albume (estratto commerciale)	4 mm (95% PPV) (LR 6,7)	Peters, 2013 ⁷¹	10 mm (95% PPV) (LR 5,2)	Vazquez-Ortis, 2014 ⁷²
Uovo crudo (PbP)	–	–	14 mm (95% PPV) n.d.	Mehl, 2006 ⁷³
Ovoalbumina (estratto commerciale)	–	–	10 mm (95% Sp) (LR 5,2)	Vazquez-Ortis, 2014 ⁷²
Ovomucoide (estratto commerciale)	–	–	8,5 mm (95% Sp) (LR 7,1)	Vazquez-Ortis, 2014 ⁷²
<i>b) cut-off per SPT al challenge con uovo cotto</i>				
SPT	< 2 anni	Ref	> 2 anni	Ref
Albume (estratto commerciale)	5 mm (100% Sp) (LR 7,3)	Sporik, 2000 ⁴⁴	11 mm (95% Sp) (LR 2,3)	Vazquez-Ortis, 2014 ⁷²
Ovoalbumina (estratto commerciale)	–	–	10,5 mm (95% Sp) (LR 4,7)	Vazquez-Ortis, 2014 ⁷²
Ovomucoide (estratto commerciale)	–	–	13 mm (95% Sp) (LR 2)	Vazquez-Ortis, 2014 ⁷²
<i>c) cut-off per IgEs al challenge con uovo crudo</i>				
IgEs	< 2 anni	Ref	> 2 anni	Ref
Albume	1,7 kU _A /l (95% PPV) (LR 21,2)	Peters, 2013 ⁷¹	3,6 kU _A /l (95% PPV) (LR 11)	Vazquez-Ortis, 2014 ⁷²
			6 kU _A /l (96% PPV) (LR 6,4)	Sampson, 2001 ⁷⁴
			7,3 kU _A /l (95% PPV) (LR 11,4)	Ando, 2008 ⁷⁵

PbP = prick by prick, PPV = valore predittivo positivo, Sp = specificità, LR = Likelihood Ratio

Tabella V. Cut-off per latte vaccino.

<i>a) cut-off per SPT al challenge con latte vaccino fresco</i>				
SPT	< 2 anni	Ref	> 2 anni	Ref
Latte vaccino (estratto commerciale)	6 mm (100% Sp) (LR 13,2)	Sporik, 2000 ⁴⁴	8 mm (100% Sp) (LR infinito)	Sporik, 2000 ⁴⁴
Latte fresco pastorizzato (PbP)	8 mm (98% Sp) (LR 9,5)	Saarin, 2001 ⁷⁶	9 mm (95% PPV)	Onesimo, 2013 ⁷⁷
α-lattoalbumina (estratto commerciale)	–	–	4,9 mm (95% PPV)	Onesimo, 2013 ⁷⁷
β-lattoglobulina (estratto commerciale)	–	–	5,6 mm (95% PPV)	Onesimo, 2013 ⁷⁷
Caseina (estratto commerciale)	–	–	4,3 mm (95% PPV)	Onesimo, 2013 ⁷⁷
<i>b) cut-off per SPT al challenge con latte vaccino baked</i>				
SPT	< 2 anni	Ref	> 2 anni	Ref
Latte vaccino (estratto commerciale)	–	–	15 mm (67% Sp) (LR 3,5)	Nowak-Węgrzyn, 2008 ⁷⁸ Bartnikas, 2012 ⁷⁹
<i>c) cut-off per IgEs al challenge con latte vaccino fresco</i>				
IgEs	< 2 anni	Ref	> 2 anni	Ref
Latte vaccino	5 kU _A /l (95% PPV) (LR 30)	Garcia-Ara, 2001 ⁸⁰	–	–
	3,5 kU _A /l (98 Sp) (LR 12,5)	Saarin, 2001 ⁷⁶	–	–
	4,18 kU _A /l (100% PPV) (LR infinito)	Keslin, 2005 ⁸¹	–	–

e se ha avuto 2 reazioni allergiche alle arachidi anche all'80% ⁸⁵. Oltre alla storia clinica, però, è necessario considerare anche la prevalenza di quella particolare allergia nella popolazione locale (ad esempio in Italia

l'allergia alle arachidi è meno frequente che negli USA). Utilizzando questa combinazione di informazioni e il nomogramma di Fagan, possiamo individuare, sulla base della presumibile probabilità pre-test e del LR segnalato

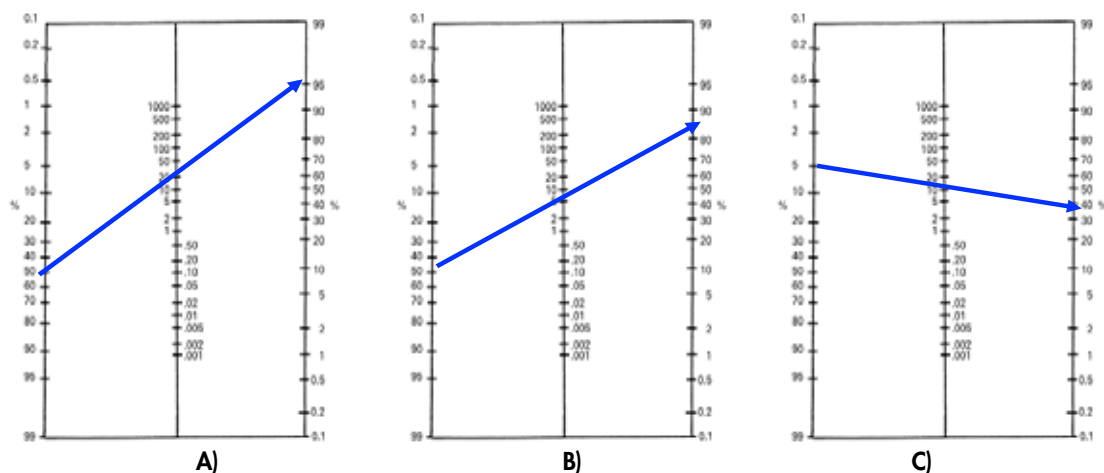


Figura 1. Come utilizzare il nomogramma di Fagan. **A)** storia suggestiva di allergia al latte e CAP di 5 KU_A/l; **B)** storia suggestiva di allergia all'uovo e SPT 5 mm per l'albume; **C)** riscontro occasionale di sensibilizzazione all'uovo e SPT 5 mm per l'albume.

per un dato cut-off, quale probabilità post test raggiunge nel nostro caso clinico una data cutipositività.

Facciamo alcuni esempi (Fig. 1). Un bambino di 1 anno inviato per sospetta allergia alimentare:

- Nel caso la storia clinica fosse suggestiva e il bimbo fosse valutato presso un centro di allergologia per la insorgenza di una manifestazione allergica dopo la ingestione del latte vaccino, potremmo attribuirgli un valore pre-test del 50%. Ricontrando una positività delle IgE specifiche per l'alimento (CAP) di 5 kU_A/l (LR 30) e riportando entrambi i dati sul nomogramma di Fagan otteniamo una probabilità di avere una allergia al latte di oltre il 95%.
- Se, invece, nello stesso bambino la storia fosse suggestiva di reazione allergica IgE mediata all'uovo (frittata), cui potremmo attribuire un valore predittivo del 50%, e riscontrassimo una cutipositività per l'uovo di 5 mm (LR 7,3), la probabilità di allergia all'uovo sarebbe di circa l'85%.
- Se, invece, il bambino non avesse mai assunto l'uovo e il riscontro di sensibilizzazione per l'uovo (SPT 5 mm, LR 7,3) fosse occasionale, ovvero lo SPT è stato eseguito magari perché il fratello è allergico all'uovo, attribuendo a questa situazione un valore predittivo del 5%, pur con lo stesso LR dell'esempio precedente, la probabilità di allergia scenderebbe a meno del 40%.

Possiamo utilizzare queste informazioni per concorda-

re con i genitori l'utilità o meno di eseguire un TPO. Nel primo caso è probabilmente da evitare, essendo la probabilità di allergia molto elevata, nel secondo si potrebbe discutere, nel terzo di certo è necessario, per evitare una dieta inutile in una gran parte dei casi. Infine, dato che la prevalenza di allergia in una popolazione dipende, come detto sopra, soprattutto dalla storia clinica dei soggetti arruolati nella popolazione, semplificando il ragionamento e l'utilizzo del Nomogramma di Fagan, Stiefel⁸⁶ e le recenti Linee Guida EAACI²⁷, suggeriscono un approccio ancora più pratico, ma di certo più approssimativo, che comunque potrebbe risultare utile per scegliere quali bambini sottoporre o meno al TPO, partendo dal presupposto, suggerito nella letteratura, che una storia convincente possa avere un valore pre-test ancora superiore a quello di una storia suggestiva. In particolare Sampson definisce *storia convincente* la comparsa di una reazione allergica immediata dopo la ingestione di un alimento isolato che abbia necessitato di una terapia da parte di un medico e insorta entro un anno e *storia suggestiva* la insorgenza di una reazione allergica dopo la ingestione di un alimento, non necessariamente da solo, in una o più occasioni, ma che non richiese una terapia da parte di un medico, o una storia convincente che però si sia verificata oltre 2 anni prima⁷⁴ (Figg. 2, 3).

Alla luce di tutte le precedenti considerazioni, in accor-

PROBABILITÀ DI ALLERGIA ALL'UOVO (FRITTATA)		Cut-off: Uovo estratto ≥ 5 mm (< 2 aa) e ≥ 11 mm (> 2 aa) Uovo CAP > 1,7 KU/1 (< 2 aa)		
		Valori SPT/IgE		
		Bassi SPT/IgE specifiche negative	Medi SPT/IgE specifiche positive ma < cut-off	Alti SPT/IgE specifiche > cut-off
Storia clinica	Probabile Storia convincente, alimento frequente	Possibile	<i>Probabile</i>	<i>Molto probabile</i>
	Possibile Storia suggestiva, alimento possibile	Possibile	Possibile	<i>Probabile</i>
	Poco probabile Non storia o asintomatico, alimento infrequente	Molto improbabile	Possibile	Possibile

Figura 2. Esempio di come utilizzare le informazioni raccolte dalla anamnesi con le risposte dei test allergologici (SPT o IgE specifiche) per valutare una probabilità approssimativa di allergia all'uovo e le informazioni raccolte dalla anamnesi con le risposte dei test allergologici (SPT o IgE specifiche) per valutare una probabilità approssimativa di allergia all'uovo.

PROBABILITÀ DI ALLERGIA AL LATTE		Cut-off: Latte (estratto) < 6 mm (< 2 aa) e ≥ 8 mm (> 2 aa) Latte PbP > 8 mm (< 2 aa) e ≥ 9 mm (> 2 aa) Latte CAP > 5 KU/1 (< 2 aa)		
		Valori SPT/IgE		
		Bassi SPT/IgE specifiche negative	Medi SPT/IgE specifiche positive ma < cut-off	Alti SPT/IgE specifiche > cut-off
Storia clinica	Probabile Storia convincente, alimento frequente	Possibile	<i>Probabile</i>	<i>Molto probabile</i>
	Possibile Storia suggestiva, alimento possibile	Possibile	Possibile	<i>Probabile</i>
	Poco probabile Non storia o asintomatico, alimento infrequente	Molto improbabile	Possibile	Possibile

Figura 3. Esempio di come utilizzare le informazioni raccolte dalla anamnesi con le risposte dei test allergologici (SPT o IgE specifiche) per valutare una probabilità approssimativa di allergia al latte.

do a quanto suggerito da precedenti articoli sull'argomento^{69 65}, proponiamo che il challenge diagnostico possa essere "deferito" nelle forme IgE mediate, per l'elevata probabilità di reazione, laddove il paziente presenti:

- una storia clinica convincente in presenza di SPT o IgE specifiche positive per l'alimento sospettato;
- una storia clinica suggestiva, con IgE specifiche o SPT superiori al cut-off suggerito dalla letteratura.

NB: va comunque sottolineato che i valori del pomfo allo SPT o il valore delle IgE specifiche non costituiscono una controindicazione assoluta all'esecuzione di un challenge né alla diagnosi iniziale né tanto meno in seguito, per valutare lo sviluppo della tolleranza.

Per applicare quanto sopra, definiamo *storia clinica convincente* se rispetta tutti i seguenti criteri:

- storia di reazione avversa all'alimento recente (< 4 mesi);
 - quadro clinico che compaia entro pochi minuti o comunque entro 2 ore dell'assunzione dell'alimento;
 - sia compatibile con quello di una reazione allergica IgE mediata (vomito, orticaria angioedema, rino-congiuntivite, asma ecc.);
 - la reazione sia comparsa dopo l'assunzione isolata dell'alimento;
- alimento mai assunto prima o assunto poche volte;
 - l'alimento sia un probabile allergene per età (ad esempio, ha meno di un anno e l'alimento sospettato è il latte o l'uovo);
 - a causa della reazione abbia avuto bisogno di una terapia;
 - il resto della dieta sia congruo con il sospetto diagnostico (ad esempio, lo stesso alimento non è stato consumato in seguito senza presentare evidenti reazioni);
 - sia possibile escludere con la anamnesi una possibile altra causa per il suo quadro clinico.

Si definisce *storia clinica suggestiva* se:

- storia di reazione avversa all'alimento non recente (< 12 mesi);
- quadro clinico che compaia entro pochi minuti o comunque entro 2 ore dell'assunzione dell'alimento;
- sia compatibile con quello di una reazione allergica IgE mediata (vomito, orticaria angioedema, rino-congiuntivite, asma ecc.);
- la reazione sia comparsa dopo l'assunzione dell'alimento non isolato;
- l'alimento sia un probabile allergene per età (ad esempio, ha meno di un anno e l'alimento sospettato è il latte o l'uovo).

Raccomandazione n. 4

Nelle allergie IgE mediate le dimensioni del pomfo allo SPT o i livelli ematici delle IgEs, indipendentemente da eventuali valori dei cut-off, non costituiscono di per sé una controindicazione assoluta all'esecuzione di un challenge, né quando il TPO viene preso in considerazione per la diagnosi iniziale né nella valutazione dello sviluppo della tolleranza.

Consenso: Forte (13/13)

Livello di evidenza: VI

Grado della raccomandazione: B

Raccomandazione n. 5

Nelle allergie IgE mediate si potrebbe "deferire" il challenge diagnostico nel caso di "una storia convincente di reazione avversa IgE mediata (come esposta sopra) e SPT e/o IgE specifiche positive per l'alimento sospettato, soprattutto se a titolo elevato".

Consenso (11/13)

Livello di evidenza: VI

Grado della raccomandazione: C

8. TIPI DI TEST DI PROVOCAZIONE

S. Barni

Il test di provocazione orale (TPO) costituisce tuttora il gold standard per la diagnosi di allergia alimentare, sia questa di tipo IgE mediato o di tipo ritardato, con l'eccezione dei bambini affetti da anafilassi, per i quali una storia clinica recente (di solito un anno) e il riscontro di IgE specifiche per l'alimento sospettato, si ritengono sufficienti alla diagnosi ¹³.

Esistono diversi tipi di TPO: in aperto, in singolo cieco, in doppio cieco placebo-controllato. La scelta del tipo di TPO si basa su rischio clinico di potenziali bias nell'interpretazione dei risultati (Fig. 4) ⁶.

TPO in aperto

È definito TPO in aperto quando sia il medico che il

bambino e i familiari sono a conoscenza dell'alimento che viene proposto. Il TPO è seguito da un periodo di osservazione di circa 2 ore dopo l'ultima dose dell'alimento. È semplice da pianificare e riproduce la naturale esposizione all'alimento e il metodo di preparazione dello stesso. È usualmente eseguito se è basso il rischio di un potenziale bias legato a un'interferenza psicogena nella genesi dei sintomi, ovvero nei primi anni vita, ma anche in funzione della personalità e del tipo di sintomatologia presentata dal bambino. Sebbene un risultato negativo del TPO in aperto escluda una reazione all'alimento, un risultato positivo con sintomi soggettivi, come prurito alla bocca o nausea o dolori addominali, deve essere confermato da un TPO in cieco se si vuole la certezza della diagnosi.

È il TPO più semplice e il meno dispendioso dal punto di vista dei costi e del tempo perché risulta positivo in circa un terzo degli alimenti sospettati. È quindi da considerar-

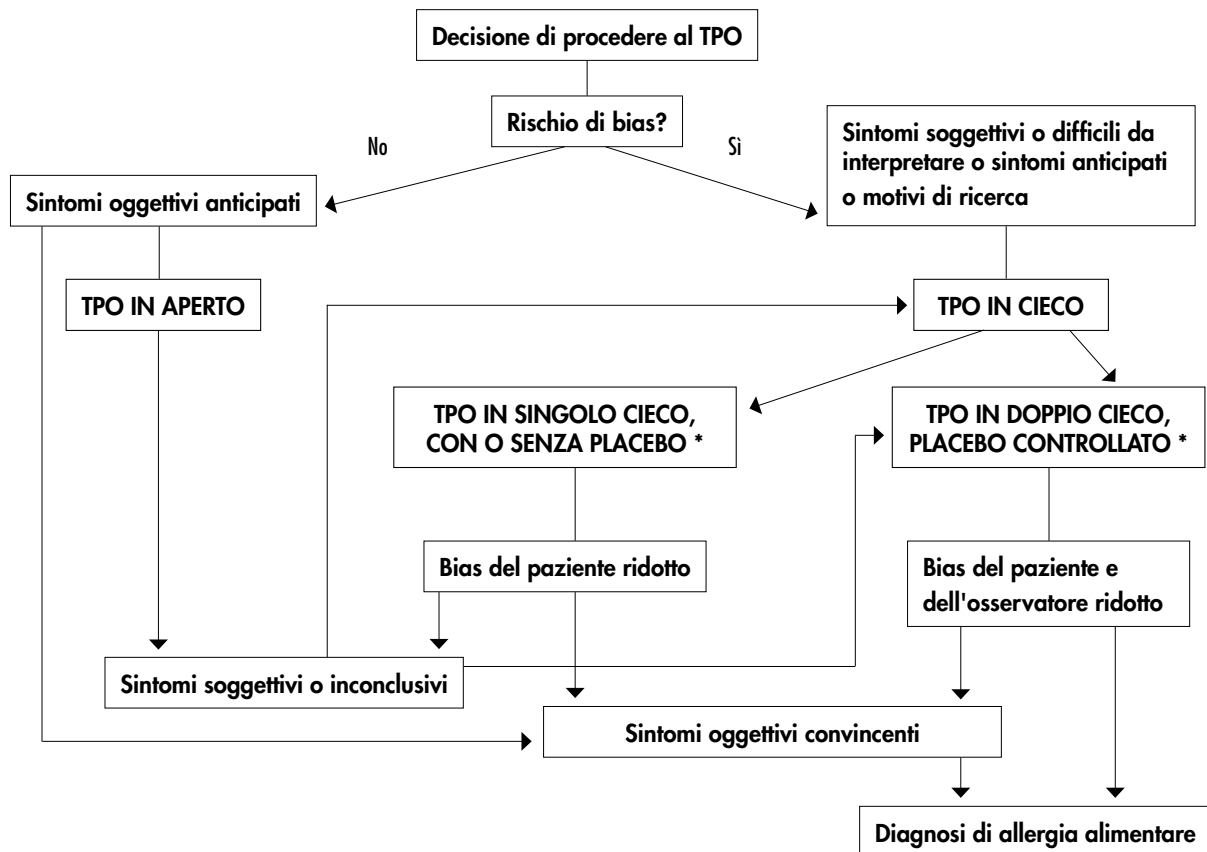


Figura 4. Algoritmo per decidere quale TPO eseguire. * La parte in cieco del TPO deve essere sempre seguita da un TPO in aperto con una quantità appropriata per età dell'alimento nella sua forma naturale o processata che andrà inserita nella dieta del paziente a domicilio.

si una ragionevole prima scelta nel valutare una reazione avversa a un alimento dove sia indicato eseguire un TPO. Questo può essere un utile approccio per un TPO eseguito per motivi clinici quando il rischio di bias è basso ma il rischio di reazioni severe è alto. Nel sospetto di una "food protein-induced enterocolitis syndrome" (FPIES) il TPO è usualmente condotto in aperto ⁸⁷.

TPO in cieco

Può essere in singolo cieco quando il pediatra ma non il paziente e la famiglia conoscono l'alimento che sarà testato e in doppio cieco quando anche il pediatra, oltre al paziente e la famiglia, non è a conoscenza dell'alimento che sarà testato. In quest'ultimo caso l'alimento da somministrare potrà essere preparato dalla dietista o da un'infermiera dedicata. Per mascherarne la presenza, l'alimento oggetto di challenge è mescolato con un veicolo che nasconde l'alimento stesso o è posto in una capsula opaca. Con questo TPO il rischio di bias è minimo.

TPO in cieco placebo-controllato

Può essere effettuato sia nella modalità singolo che doppio cieco. L'alimento (verum) deve essere somministrato in una forma che non permetta la differenziazione dal placebo.

a) TPO in singolo cieco

Il TPO in singolo cieco può essere condotto con o senza placebo a discrezione del giudizio del medico e in base al potenziale rischio di sintomi soggettivi.

Nel TPO in singolo cieco senza placebo al paziente è detto che l'alimento potrà essere testato o no nel corso del TPO. Se l'alimento è tollerato senza nessuna reazione o il TPO produce sintomi oggettivi, una valida conclusione può essere effettuata senza la necessità del placebo. Il TPO in singolo cieco non elimina il bias dell'osservatore.

Il TPO in singolo cieco placebo-controllato prevede due momenti: il primo con l'alimento indice, il secondo con il placebo, eseguito in un singolo giorno con almeno due ore d'intervallo tra i due momenti o in giorni separati. In pazienti in cui si sospettano reazioni di tipo psicologico, il placebo dovrebbe essere testato per primo e in caso di comparsa di sintomi soggettivi l'alimento dovrebbe essere ritestato con il TPO in doppio-cieco placebo controllato.

b) TPO in doppio cieco-placebo controllato (DBPCFC)

Il DBPCFC è il challenge più rigoroso ed è il gold standard per la diagnosi di allergia alimentare. L'alimento

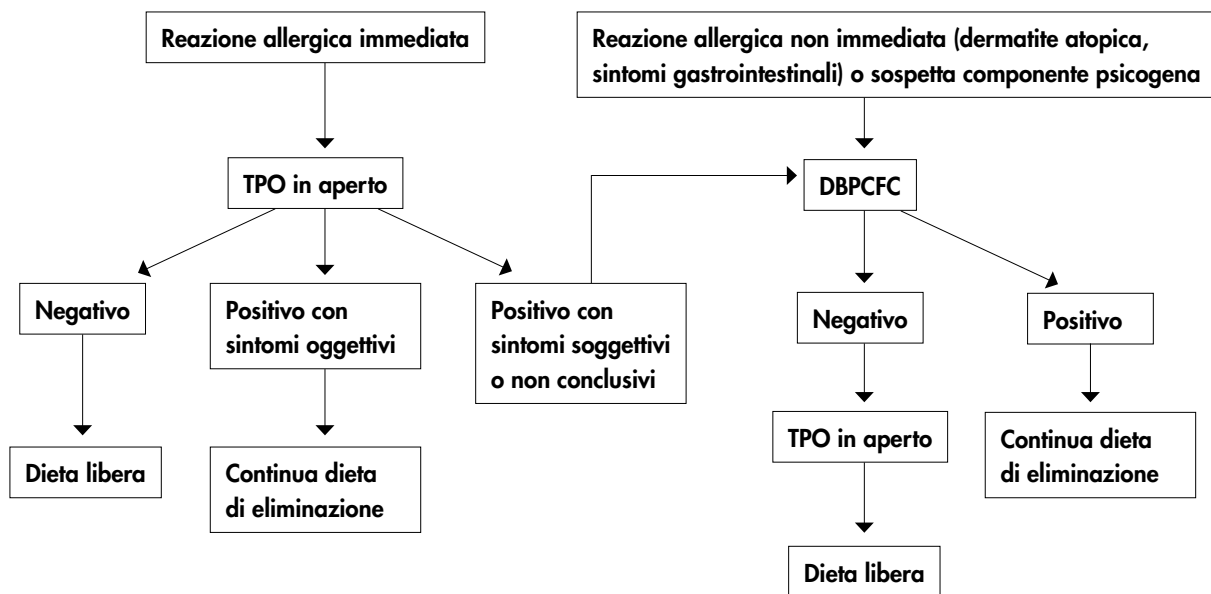


Figura 5. Algoritmo per la diagnosi delle allergie alimentari (da Muraro et al., 2014 ²⁷, mod.).

da testare e il placebo sono preparati e codificati da una terza parte non implicata nella valutazione del paziente, minimizzando così i bias sia del paziente che dell'osservatore. La sequenza di somministrazione dell'alimento e del placebo è casuale. Al completamento del TPO la sequenza viene rivelata e i risultati del

test sono discussi con il paziente e i genitori. Il DBPCFC è utilizzato per motivi di ricerca o in casi selezionati nella pratica clinica. Nei bambini in cui il DBPCFC abbia dato un esito negativo, è comunque necessario reintrodurre l'alimento in aperto, preferibilmente sotto controllo clinico (Fig. 5) ²⁷.

Raccomandazione n. 6

Il test di provocazione orale è considerato il gold standard per la diagnosi di allergia alimentare IgE mediata. Nella gran parte dei casi nei primi anni di vita o quando vi sia un basso rischio di bias legato a fattori psicogeni può essere eseguito in aperto. In tutte le altre condizioni è preferibile eseguirlo in cieco o in doppio cieco contro placebo.

Consenso: Forte (13/13)

Livello di evidenza: V

Grado della raccomandazione: B

9. SETTING E MISURE DI SICUREZZA

F. Paravati

Setting

Il TPO deve esser eseguito in ambiente adeguatamente selezionato per la possibilità di assistere una possibile reazione allergica. Il setting prescelto deve essere un luogo sicuro, pulito e confortevole, isolato da potenziali fonti di rischio di malattie infettive e disponibile per un intervallo di tempo prolungato ^{11 88}. In considerazione del rischio di reazione avversa, della sua gravità e di alcuni aspetti peculiari quali preparazione, somministrazione dell'alimento e monitoraggio del paziente, il challenge può essere eseguito in un ambulatorio attrezzato per le emergenze, in day hospital, in reparto di degenza ordinaria o in terapia Intensiva ^{6 9 27 36}.

La *World Allergy Organization* (WAO) ha recentemente fornito alcune raccomandazioni per garantire un adeguato profilo di sicurezza del test che deve esser effettuato da personale istruito, con esperienza nella procedura diagnostica, in presenza dei presidi e farmaci necessari per la gestione di eventuali reazioni avverse e pronta disponibilità dello staff della terapia intensiva ⁸⁹. La decisione di condurre un TPO in ambiente ambulatoriale dipende da: gravità della reazione precedente e/o

anamnesi di reazione avversa dopo ingestione di tracce di alimento, rischio epidemiologico di reazione associata all'alimento testato, disponibilità dei presidi necessari per gestire una reazione grave ed esperienza del personale sanitario assistenziale ¹⁴.

Il timing, il tipo e la gravità della reazione attesa deve influenzare la scelta del setting del challenge. Se un paziente non ha e non ha mai avuto SPT e sIgE positive, in assenza di una storia convincente di reazione allergica immediata o di una FPIES può essere consigliata una graduale introduzione dell'alimento a domicilio: questa eventualità non è considerata un test di provocazione orale. Laddove, invece, si dimostri una sensibilizzazione allergica anche se vengono riferiti solo sintomi ritardati, come ad esempio la DA, il TPO dovrebbe esser eseguito in ambiente protetto e poi continuato a domicilio, indicando il rientro in ospedale in caso di comparsa della sintomatologia ^{6 65}.

Laddove nell'anamnesi siano riferiti sintomi suggestivi di una possibile reazione allergica immediata (entro 2 h) o di una anafilassi, pur con SPT e sIgE negativi, è necessario effettuare un TPO in ambiente ospedaliero ⁶. Il TPO ad alto rischio di reazione grave (anafilassi o nel caso di una FPIES) deve esser condotto in ambiente ospedaliero ^{6 14}.

Recentemente Simberloff et al. hanno proposto un per-

corso assistenziale (Standardized Clinical Assessment and Management Plan, SCAMP) per definire in funzione delle caratteristiche specifiche della popolazione in cura e dei valori di SPT e sIgE, il setting e il timing di esecuzione del TPO.

Il sistema ha consentito di smistare i pazienti in due diversi setting: ambulatoriale e ospedaliero per cure intensive. La percentuale di fallimento del challenge era più elevata in quelli condotti in ospedale (21%) rispetto a quelli effettuati in regime ambulatoriale (13%) ($P < 0,01$). Sebbene il sistema abbia consentito di effettuare una più accurata selezione dei pazienti, le reazioni avverse gravi sono state registrate anche nei soggetti identificati a basso rischio e in cui il challenge era stato condotto in ambiente ambulatoriale³⁵. Questa osservazione, così come la recente segnalazione di un decesso nel corso di un TPO, induce a ritenere il TPO deve esser eseguito in centri di allergologia attrezzati con personale sanitario esperto nella procedura, disponibilità dei farmaci e presidi necessari e con uno staff della terapia intensiva prontamente disponibile.

Misure di sicurezza

Durante un TPO deve essere garantito un accesso venoso periferico qualora vi sia il rischio di anafilassi o di altre reazioni avverse gravi come quelle in corso di enterocolite oppure nel caso in cui si valuti che il reperimento di un accesso venoso in emergenza possa esser difficoltoso^{9 89}. Le indicazioni a posizionare un accesso venoso com-

prendono il tipo di alimento utilizzato al challenge (arachidi, frutta a guscio, pesce e crostacei), anamnesi di asma grave o di pregressa reazione sistemica o tipo di reazione sconosciuta⁹⁰. Lo staff della terapia intensiva dovrebbe essere allertato e disponibile in funzione della stratificazione del rischio di reazione avversa. I farmaci e i presidi utili (Tab. VI) per gestire un'emergenza devono essere immediatamente fruibili^{9 42 65 88 91}.

Prima di avviare il TPO, il medico responsabile deve redigere un protocollo di intervento per il trattamento delle reazioni avverse indicando la precisa posologia dei farmaci^{65 88}.

Tabella VI. Farmaci e presidi utili per gestire un eventuale reazione avversa (da Burks et al., 2012⁹¹ e da Sampson et al., 2012⁹, mod.).

Farmaci	Presidi
Adrenalina per uso inalatorio/im/ev	Pulsiossimetro
Fluidi ev	Sfigmomanometro
Beta-2-agonisti per via inalatoria	Monitor multiparametrico
Antistaminici anti-H1 im/os	Defibrillatore
Corticosteroidi per os/im/ev	Kit per intubazione e ventilazione meccanica
Vasopressori	
Atropina	
Glucagone	

Raccomandazione n. 7

Il TPO deve esser eseguito in centri di allergologia attrezzati con personale sanitario esperto nella procedura, disponibilità dei farmaci e dei presidi necessari e con uno staff della terapia intensiva prontamente disponibile.

Consenso: Forte (13/13)

Livello di evidenza: V

Grado della raccomandazione: A

10. MODALITÀ DI ESECUZIONE

S. Barni

Quale alimento testare?

La scelta dell'alimento da testare deve essere decisa ri-

guardo a quanto emerso dall'anamnesi e dalla ricerca delle IgE specifiche o dall'esecuzione degli SPT, oltre che dall'impatto e dall'importanza che un determinato alimento ha nella dieta di quel bambino. Ogni alimento può essere preso in considerazione, ma dal registro

europeo sull'anafilassi in bambini e adolescenti emerge che gli alimenti più frequentemente causa di reazioni gravi sono: latte, uovo, arachidi e frutta secca, grano, pesce e crostacei ⁹².

Come devono essere preparati gli alimenti?

L'alimento da utilizzare per il challenge può essere portato dal paziente o dai genitori per il TPO in aperto, mentre per il TPO in cieco l'alimento deve essere preparato dallo staff ospedaliero per assicurare un appropriato mascheramento. L'alimento deve essere preparato senza contaminazioni e non mescolato ad altre sostanze che potrebbero a loro volta scatenare reazioni allergiche. Preferibilmente dovrebbero essere utilizzati alimenti con un singolo potenziale allergene. Il test di provocazione orale deve essere effettuato utilizzando l'alimento nella forma nella quale viene abitualmente consumato o in quella causa di reazione allergica, condizione quest'ultima importante laddove il test sia fatto a fini diagnostici ^{27 96 97}.

Nel caso dell'allergia alimentare IgE mediata una speciale attenzione deve essere posta al grado di cottura dell'alimento selezionato per il TPO. Processare i cibi può diminuire o aumentare l'allergenicità delle proteine attraverso diverse modalità, inducendo ad esempio una diversa distruzione degli epitopi conformazionali, determinando una minore accessibilità degli epitopi al sistema immunitario per la formazione di legami tra le proteine e i grassi e gli zuccheri della matrice oppure dando luogo alla formazione di nuovi epitopi (reazione di Maillard) o epitopi più stabili che vengono digeriti con minor facilità ⁹³. La raccomandazione di mangiare l'alimento dopo un TPO negativo deve ricalcare la modalità nella quale l'alimento è stato preparato durante il TPO perché ad esempio la tolleranza verso alimenti cotti non predice la tolleranza dello stesso alimento in forma meno cotta o cruda ⁶ mentre, al contrario, pazienti che reagiscono al latte crudo possono tollerare l'assunzione di latte cotto preparato in una matrice di (grano) tipo muffin ⁷⁸. Allo stesso modo soggetti allergici all'uovo crudo (uova strapazzate) possono tollerare prodotti cotti estensivamente al forno che contengono uovo ^{94 95}.

Nella valutazione della tolleranza parziale o definitiva verso l'alimento si potranno utilizzare rispettivamente processazioni dell'alimento considerate potenzialmente meno allergizzanti o la forma cruda, se abitualmente consumata. Nei pazienti con allergia al latte vaccino e all'uovo Miceli Sopo et al. hanno indagato quale è

la percentuale di tolleranza verso le diverse forme di processazione dei due alimenti. L'81% dei bambini con allergia al latte vaccino tollera ciambellone, il 56% il latte liquido cotto in forno, il 78% il parmigiano reggiano stagionato di 36 mesi e l'82% gli idrolisati parziali (pHF) ⁹⁶. Nei bambini con allergia all'uovo circa 88% dei bambini tollera il ciambellone, il 74% la frittata cotta in forno e il 56% l'uovo bollito ⁹⁷.

Non è chiaro, invece, se il latte o l'uovo estensivamente cotti in matrice di grano (prodotti da forno) possano essere tollerati da pazienti con FPIES, anche se esistono segnalazioni in letteratura di tolleranza verso l'alimento molto cotto nel caso di FPIES da latte ⁹⁸.

Nei TPO in cieco l'alimento oggetto di challenge può essere mescolato con altri alimenti per mascherare il cibo stesso e per somministrare un'adeguata quantità in forma naturale, cioè così come si trova in commercio (Tab. VII) ⁶. I limiti nella preparazione degli alimenti includono: 1) la necessità di un approccio creativo per selezionare il veicolo mascherante; 2) un grande volume per l'alimento da testare nel caso per esempio di prodotti da forno contenenti latte o uovo; 3) l'effetto che i processi di cottura hanno sull'alimento da testare; 4) l'effetto matrice ⁶. I veicoli sono selezionati per nascondere il sapore, l'odore, il colore e la consistenza dell'alimento oggetto di challenge. La selezione del veicolo è limitata dai gusti del paziente. Per la maggior parte dei challenge nei bambini

Tabella VII. Materiale suggerito per praticare un TPO in cieco (da Nowak et al., 2009 ⁶, mod.).

Veicoli	Spezie, aromi
Capsule	Zucchero
Hamburger	Sale
Latte in formula	Pepe nero
Tonno in scatola	Sciroppo di mais
Gelato	Sciroppo d'acero
Succo d'uva	Aroma di menta
Ghiacciolo	
Frullati	
Zuppa di lenticchie	
Budino al cioccolato	
Fiocchi d'avena	
Tapioca mista a cereali e frutta	
Formula di aminoacidi	

e negli adolescenti, il latte in formula è un veicolo conveniente. Altri veicoli utilizzati con l'intento di mascherare l'alimento del challenge sono i succhi di frutta, i fiocchi di avena, budini, purè di patate, frullati di frutta e veicoli a base di carne magra ⁶. Nei pazienti che riferiscono una sindrome allergica orale, dovrebbero essere evitati i veicoli di consistenza granulosa, aspri o acidi per ridurre al minimo le reazioni false positive ⁶. Aromi di grano, riso, orzo, avena, mais, patate, soia, latte in polvere, polveri a base di uova possono essere aggiunti in qualsiasi veicolo. La carne e il pesce possono essere mascherati in un'altra carne macinata tollerata. Il tonno in scatola, che è tollerato da molti pazienti con allergia al pesce, può essere utilizzato per mascherare l'aroma di pesce una volta esclusa l'allergia al tonno ⁶. È meglio non utilizzare cibi grassi come veicoli perché possono ritardare lo svuotamento gastrico e l'assorbimento intestinale e determinare un incremento della dose soglia e sintomi più severi in qualche paziente ⁶. Mascherare la frutta e la verdura cruda nella sindrome allergica cibo-pollini può essere difficile per l'instabilità degli allergeni.

Placebo

Il placebo può essere un altro alimento simile nell'aspetto, nel sapore, nella consistenza e nel sapore all'alimento da testare e noto per essere tollerato dal paziente ⁶. Quando sono utilizzate le capsule, il destrosio è un ottimo placebo. Per le sostanze come la cioccolata che rende la capsula nera, la carruba è la scelta giusta.

Procedura del TPO

Prima di iniziare il TPO è buona norma effettuare un raccordo anamnestico, volto a evidenziare il tipo e la gravità delle reazioni precedenti, la dieta assunta e le eventuali interruzioni.

È opportuno valutare la presenza di alcune condizioni cliniche concomitanti, come malattie atopiche in fase di riacutizzazione (orticaria, eczema, asma, rinite) e/o infezioni, differendo il test nelle situazioni che possano confondere l'interpretazione del risultato ^{6 9 35} o aumentare il rischio di reazioni severe.

È necessario indagare sulla possibile assunzione di farmaci in grado di mascherare una reazione allergica (antistaminici tipo H1) o di renderla più grave (antiacidi, antistaminici di tipo H2 o gli inibitori di pompa protonica) o di interferire con la somministrazione dei farmaci necessari a trattare una eventuale reazione allergica (beta bloccanti).

È fondamentale eseguire un minuzioso esame obiettivo, con varie valutazioni tra cui certamente la rilevazione della frequenza cardiaca e respiratoria, della saturazione periferica dell'ossigeno (SpO₂), della pressione arteriosa basale, l'ispezione del faringe, dell'ugola, della cute con determinazione dello SCORAD in caso di dermatite atopica, l'auscultazione del torace, valutando le prove di funzionalità respiratoria se necessario, sia per accertare che il bambino sia effettivamente in grado di essere sottoposto al TPO sia per effettuare una valutazione comparativa pre e post challenge ^{7 27 89}. È necessario inoltre valutare il peso del bambino, per poter preparare l'adeguato dosaggio dei farmaci da somministrare in caso di reazione allergica ⁵.

Prima di eseguire un TPO è necessario raccogliere il consenso informato dei genitori e, se l'età lo consente, anche del paziente; è inoltre necessario discutere i rischi, i benefici, l'outcome, i potenziali limiti di un TPO positivo o negativo.

Prima del TPO il paziente deve essere digiuno da almeno 4 ore per anticipare le reazioni immediate e da almeno 12 ore per anticipare le reazioni tardive. Il digiuno incrementa l'assorbimento dell'alimento oggetto di challenge e assicura che il risultato del TPO sia un risultato dell'assunzione del cibo piuttosto che di un alimento assunto nelle ore precedenti. Nei lattanti il digiuno non può essere prolungato per molto tempo, quindi un pasto leggero può essere assunto 3-4 ore prima dell'inizio del TPO ⁶.

Alcuni autori hanno proposto, prima del test, l'impiego di una check list per valutare la fattibilità del test (l'alimento da testare è stato escluso dalla dieta nelle ultime 2 settimane, il paziente è a digiuno, ha sospeso gli antistaminici, il consenso informato è stato acquisito, è presente un accompagnatore, sono disponibili i presidi e farmaci necessari a trattare la reazione avversa e un accesso venoso, il paziente è in buona salute ovvero in assenza di episodi infettivi intercorrenti, alterazioni cutanee, asma non controllato e recente anafilassi (> 1 anno) ⁹⁹. Durante l'esecuzione del TPO è buona norma registrare l'orario d'inizio, la quantità di alimento effettivamente assunte per ogni dose, gli eventuali sintomi clinici soggettivi riferiti e i sintomi obiettabili insorti e l'eventuale terapia effettuata. A questo fine si può utilizzare un formato prestampato come quello adesso in uso in alcuni centri di allergologia pediatrica (Fig. 6). Prima della somministrazione di ciascuna dose, il bambino dovrebbe esser rivalutato. Alcuni autori hanno cercato di determinare se i valori di pressione arterio-

SCHEDA CLINICA - TEST DI PROVOCAZIONE ORALE PER ALIMENTO _____

Nome _____
 Data _____

Matrice alimentare utilizzata:

ora	:	:	:	:	:	:	:	:	:	Reazione ritardata (2-24 ore)
T0										
Dose 1										
Dose 2										
Dose 3										
Dose 4										
Dose 5										
Dose 6										
Dose 7										

valuta se stop TPO
 stop TPO

PA (mmHg)
 PEF/FEV1
 SatO2

Sistema	Sintomo	Definizione	Score	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	
CUTANEO	Prurito	occasionale	Lieve 1									
		continuo almeno 2 minuti	Moderato 2									
		continuo, lesioni da grattamento	Severo 3									
	Rash	piccole aree di eritema	Lieve 1									
		eritema ≤50%	Moderato 2									
		eritema marcato generalizz ≥50%	Severo 3									
	Orticaria	n° pomfi	<3									
		n° pomfi	3-10									
		coinvolgimento generalizzato	≥10									
	Angioedema	lieve edema delle labbra	Lieve 1									
		edema importante labbra/faccia	Moderato 2									
	RESPIRATORIO	Naso Occhi	starnuti, rinorrea, ostruzione, prurito, lacrimazione	Lieve 1								
			Moderato 2									
			Severo 3									
Wheezing		sibili espiratori all'auscultazione	Lieve 1									
		sibili inspiratori ed espiratori	Moderato 2									
		uso muscoli accessori, wheezing udibile	Severo 3									
Laringe		>3 episodi tosse, prurito alla gola	Lieve 1									
		tosse secca frequente, rauchezza	Moderato 2									
		stridore	Severo 3									
GASTROINTESTINALE		Soggettivo	sensazione di nausea, dolore addominale	Lieve 1								
			frequente nausea, dolore addominale	Moderato 2								
			sint. GI con limitazione attività	Severo 3								
	Cavo orale	prurito	Lieve 1									
		vesciche	Moderato 2									
	Vomito	1 episodio	Lieve 1									
		>1 episodio (n=___)	Moderato 2									
	Diarrea	1 episodio	Lieve 1									
		>1 episodio (n=___)	Moderato 2									
	CARDIO - NEURO	Cardio	tachicardia	Lieve 1								
			riduzione del 20% pressione arteriosa	Moderato 2								
			collasso cardiovascolare	Severo 3								
Neurologico		debolezza, vertigine	Lieve 1									
		cambiamento dello stato mentale	Moderato 2									
		perdita di coscienza	Severo 3									

Orario dimissione _____ Firma Infermiere _____ Firma Medico _____

Figura 6. Form per il TPO (da Grabenhenrich et al., 2016 ⁷, mod.).

sa sistolica (PAS) possano esser utili nella diagnosi di anafilassi in una popolazione di 80 bambini sottoposti al TPO, misurando la PA prima e ogni 10 minuti durante il challenge. Non è stata osservata alcuna associazione tra la riduzione della PAS e l'esito del TPO né alcuna reazione anafilattica caratterizzata esclusivamente dalla riduzione della PAS (diversamente dalle anafilassi da antibiotici o mezzi di contrasto in soggetti adulti), tuttavia i sintomi caratteristici dell'anafilassi in corso di TPO ad alimenti erano associati a bassi livelli di PAS. Il limite di questo studio è costituito dal ridotto numero di bambini che ha presentato anafilassi ¹⁰⁰.

Procedura del DBPCFC

La procedura da seguire per effettuare un DBPCFC è più complessa. Al mattino vengono preparate le dosi che, in base alla randomizzazione, possono essere rappresentate dall'alimento oggetto di esame o dal placebo. In generale la presenza di un genitore è utile in special modo quando il bambino rifiuta di essere alimentato dal personale infermieristico. In assenza di reazioni immediate, il bambino prosegue l'osservazione e la dieta ipoallergenica nelle 24-48 ore successive al test. Prima della seconda prova, viene rivalutata l'e-

ventuale sintomatologia presentata, l'esame obiettivo e, nei bambini con Dermatite Atopica, lo SCORAD. Poiché sono possibili piccole differenze nella valutazione fra pediatri diversi, è consigliabile che l'esame sia eseguito sempre dallo stesso operatore. La valutazione complessiva dei segni clinici presentati dopo il TPO permetterà di porre diagnosi di risultato (positivo o negativo) del test di provocazione.

Al termine dei due test potrà essere aperta la busta chiusa con la randomizzazione e quindi, nel caso in cui i sintomi siano insorti solo durante la somministrazione dell'alimento, potrà essere posta diagnosi di allergia alimentare. Non si potrà invece giungere a una conclusione definitiva nel caso in cui i sintomi insorgano nel corso della somministrazione del placebo o di entrambi i test. Se il test è positivo con il placebo e negativo con l'alimento, quest'ultimo può essere liberamente introdotto nella dieta. È dubbio se si debba tener conto della eventuale insorgenza di sintomi oltre le 48h dal test.

Ogni DBPCFC negativo dovrebbe essere seguito da un TPO in aperto con lo stesso alimento con analogo grado di processazione e cottura, nella giornata successiva, preferibilmente sotto controllo medico ⁵.

Raccomandazione n. 8

Il test di provocazione orale diagnostico deve essere effettuato utilizzando l'alimento nella forma nella quale viene abitualmente consumato o in quella causa di reazione allergica, condizione quest'ultima importante laddove il test sia fatto a fini diagnostici.

Consenso: Forte (13/13)

Livello di evidenza: II

Grado della raccomandazione: A

Nella valutazione della tolleranza, parziale o definitiva verso l'alimento, si potranno utilizzare processazioni dell'alimento potenzialmente più allergizzanti o la forma cruda, se abitualmente consumata.

Consenso: Forte (13/13)

Livello di evidenza: II

Grado della raccomandazione: B

Nel DBPCFC gli alimenti utilizzati come placebo devono assomigliare il più possibile per sapore, odore, colore e consistenza all'alimento che ha scatenato la reazione.

Consenso: Forte (13/13)

Livello di evidenza: II

Grado della raccomandazione: A

11. DOSI E INTERVALLI DI SOMMINISTRAZIONE

S. Arasi, C. Mastrorilli, A. Bianchi

Nelle allergie alimentari IgE mediate

Esiste una grande variabilità nelle dosi, nei tempi di somministrazione e nelle scale incrementali che può dipendere anche dagli obiettivi del TPO^{9 27}.

Nei casi di sospetta reazione immediata era stato suggerito di iniziare il TPO con un challenge labiale¹⁰¹. Tale procedura prevedeva il posizionamento dell'estratto proteico dell'alimento o dell'alimento fresco sulla mucosa del labbro inferiore per 2 minuti osservando, nei successivi 30 minuti, le eventuali reazioni locali o sistemiche. Tuttavia l'importanza del challenge labiale è stata ridimensionata in quanto è stato osservato che le reazioni locali non sempre sono seguite da una vera reazione allergica⁹.

Un passo importante nella standardizzazione di dosi e intervalli di somministrazione è stato effettuato nel 2012 dalla Consensus "PRACTALL" prodotta da AAAAI e EAACI⁹, poi ripresa dalle Linee Guida EAACI del 2014²⁷. In aggiunta, alcuni paesi stanno lavorando alla standardizzazione della procedura, in particolare la società di Allergologia e Immunologia Clinica australiana (ASCIA) ha elaborato protocolli in merito al TPO per gli allergeni alimentari più comuni (ad esempio, uovo, uovo cotto al forno, latte, grano, arachidi, soia e noci)¹⁰².

La dose iniziale al TPO deve essere inferiore a quella che ha determinato la reazione allergica. Qualora la storia clinica deponga per una parziale tolleranza all'alimento, è possibile adattare la dose iniziale, sulla base della dose tollerata al precedente TPO. Nei bambini con precedente anafilassi è stato proposto di effettuare il TPO con dosi particolarmente basse, addirittura iniziando da 3-10 µg di proteine¹⁰³. Tuttavia, può non essere nota la dose che ha determinato la reazione allergica; per tale motivo è stato proposto di iniziare con una dose standard, inferiore a quella che è usualmente in grado di determinare una reazione allergica. Per semplificare la procedura, sono state decise dosi incrementali standard uguali in contenuto proteico per i più comuni alimenti. Tale schema prevede la somministrazione di 7 dosi (3, 10, 30, 100, 300, 1000, 3000 mg di proteine), con incremento semilogaritmico⁹, la cui equivalente quantità in mg o ml è espressa per ciascun alimento in Tabella VIII. Ad

esempio, 30 mg di contenuto proteico corrispondono a 0,9 ml di latte vaccino pastorizzato e a 241,9 mg (0,24 g) di uovo di gallina.

La dose totale di proteine (4,4 g) proposta dal documento è, ad esempio, nel caso del latte ed uovo inferiore a quella abitualmente consumata. Di contro, se applichiamo lo schema proposto da Sampson ad alimenti a basso contenuto proteico, come la frutta fresca (ad esempio, pesca) si raggiungerebbero dosi totali notevolmente superiori (634 g) rispetto a quelle usualmente consumate. In realtà non è ancora stato definito quali siano la dose massima e/o la dose totale necessarie per evitare false negatività al challenge (sintomi che compaiano a domicilio a una successiva assunzione). Ci sono lavori che hanno dimostrato come il 10% dei bambini hanno reazioni alla dose massima di 4 g di proteine di arachide (dose cumulativa 7,9 g)¹⁰⁴. Ludman et al. hanno messo a confronto l'esito di 200 challenge condotti con una diversa dose totale di proteine di arachide: 4,43 vs 8,19 g. La dose più bassa era utilizzata in pazienti (n. 100) con storia prevalente di allergia all'arachide in cui il challenge era eseguito per valutare l'acquisizione della tolleranza (Svizzera): quella più elevata in pazienti (n. 100) con storia prevalente di allergia ad altri alimenti in cui occasionalmente era stata rilevata sensibilizzazione per arachide (Londra). Il 26% (19/73) dei pazienti, 8 in Svizzera e 11 a Londra, reagivano a 4 o più g di proteine; in particolare 5 pazienti londinesi reagivano alla dose cumulativa di 8,19 g, superiore a quella proposta dal PRACTALL. La gravità delle reazioni era simile nei due gruppi e non influenzata dalla dose totale somministrata¹⁰⁵. Alla luce delle sovraespresse considerazioni, riteniamo consigliabile raggiungere al challenge una dose totale simile a quella abitualmente consumata per l'alimento testato, tenuto conto dell'età, in assenza di una reazione avversa che obblighi a una interruzione anticipata (Tab. IX).

Un recente studio ha esplorato la possibilità di diversificare il challenge in base all'età del paziente, al diametro del pomfo allo SPT e alla sua storia clinica (Tab. X)¹⁰⁶. La popolazione arruolata era costituita da lattanti ad alto rischio (storia di allergia all'uovo e/o dermatite atopica e SPT per arachide ≤ 4 mm) che, all'età di 4-11 mesi, sono stati assegnati in modo random al gruppo "consumo" o "evitamento" di arachidi fino ai 5 anni. Era richiesta una rigorosa valutazione della allergia o della tolleranza verso

Tabella VIII. Dosi suggerite al TPO per i principali alimenti, in base al loro contenuto proteico, secondo le indicazioni del PRACTALL, 2012 [°].

	Contenuto proteico di alimento mg (g)	Latte vaccino pastorizzato ml*	Uovo di gallina emulsionato mg (g)^	Pasta di semola secca mg (g)#	Merluzzo crudo mg (g)\$	Gambero crudo mg (g)&
<i>Dose 1</i>	3 mg	0,1 ml	24,19 mg (0,02 g)	27,52 mg (0,02 g)	17,64 mg (0,01 g)	22,05 mg (0,02 g)
<i>Dose 2</i>	10 mg	0,3 ml	80,64 g (0,08 g)	91,74 mg (0,09 g)	58,82 mg (0,05 g)	73,52 mg (0,07 g)
<i>Dose 3</i>	30 mg	0,9 ml	241,9 mg (0,24 g)	275,2 mg (0,27 g)	176,4 mg (0,17 g)	220,5 mg (0,22 g)
<i>Dose 4</i>	100 mg	3 ml	806,4 mg (0,8 g)	917,4 mg (0,91 g)	582,2 mg (0,58 g)	735,2 mg (0,73 g)
<i>Dose 5</i>	300 mg	9,1 ml	2.419,2 mg (2,4 g)	2.752 mg (2,7 g)	1.764 mg (1,7 g)	2205 mg (2,2 g)
<i>Dose 6</i>	1.000 mg (1 g)	30,3 ml	8.064,5 mg (8 g)	9.174 mg (9,75 g)	5.822 mg (5,8 g)	7352 mg (7,3 g)
<i>Dose 7</i>	3.000 mg (3 g)	90,9 ml	24.193,5 mg (24,1 g)	27.520 mg (27,5 g)	17.640 mg (17,6 g)	22.050 mg (22 gr)
<i>Dose totale</i>	4,4 g	134,6 ml	35,6 g	41,2 g	25,9 g	32,5 g

Contenuto proteico di alimento: http://nut.entecra.it/646/tabelle_di_composizione_degli_alimenti.htm

* contenuto proteico 3,3%; ^ contenuto proteico 12,4%; # contenuto proteico 10,9%; \$ contenuto proteico 17%; & contenuto proteico 13,6%.

Tabella VIII (continua). Dosi suggerite al TPO per i principali alimenti, in base al loro contenuto proteico, secondo le indicazioni del PRACTALL, 2012 [°].

	Contenuto proteico di alimento mg (g)	Arachidi tostate mg (g) **	Nocciole secche mg (g) Ñ	Noci fresche mg (g)°
<i>Dose 1</i>	3 mg	10,34 mg (0,01 g)	21,73 mg (0,02 g)	28,57 mg (0,02 g)
<i>Dose 2</i>	10 mg	34,48 mg (0,03 g)	72,46 mg (0,07 g)	95,23 mg (0,09 g)
<i>Dose 3</i>	30 mg	103,4 mg (0,1 g)	217,3 mg (0,21 g)	285,7 mg (0,28 g)
<i>Dose 4</i>	100 mg	344,8 mg (0,34 g)	724,6 mg (0,72 g)	952,3 mg (0,95 g)
<i>Dose 5</i>	300 mg	1.034 mg (1 g)	2.173 mg (2,1 g)	2.857 mg (2,85 g)
<i>Dose 6</i>	1.000 mg (1 g)	3.448 mg (3,4 g)	7.246 mg (7,2 gr)	9.523 mg (9,52 g)
<i>Dose 7</i>	3.000 mg (3 g)	10.340 mg (10,3 g)	21.730 mg (21,7 g)	28.570 mg (28,5 g)
<i>Dose totale</i>	4,44 g	15,1 g	32 g	42,2 g

Contenuto proteico di alimento: http://nut.entecra.it/646/tabelle_di_composizione_degli_alimenti.html

** contenuto proteico 29%; Ñ contenuto proteico 13,8%; ° contenuto proteico 10,5%

Tabella IX. Dose di alimenti abitualmente consumata (da Nowak et al., 2009 ⁶, mod.).

Alimenti	Dose abitualmente consumata
Latte vaccino	180-240 ml
Uovo	1 uovo medio (circa 50 senza guscio)
Pesce	65-85 g
Crostacei/Molluschi	65-85 g
Carne	65-85 g
Pasta secca	50-100 g
Riso cotto	40-80 g
Arachide	30 g di burro di arachide
Frutta secca	30-40 g di frutta secca tritata = 25/30 pezzi
Frutta	½-1 piccola mela, banana, arancia, pera ecc.

Tabella X. Disegno del challenge nello studio LEAP (da Feeney et al., 2015 ¹⁰⁷, mod.).

Disegno del challenge	Pazienti inclusi	Dosi	Razionale
Open challenge: singola dose	- Challenge al baseline. Lattanti randomizzati al consumo di arachidi con SPT 0 mm - Bambini di 5 anni alla visita finale dello studio nei quali l'allergia era considerata non probabile (criteri predefiniti *)	2 g di proteine di arachide (8 g di burro di arachide o 17 g di Bamba) 5 g di proteine di arachide (19 g di arachide o 20 g di burro di arachide o 39 g di bamba)	- L'open challenge è in gold standard per dimostrare la tolleranza. 2 g è considerata dose adeguata per età in un lattante. - L'open challenge è in gold standard per dimostrare la tolleranza. 5 g è considerata dose adeguata per età in un bambino piccolo
Open challenge: incremento delle dosi	Challenge al baseline. Lattanti randomizzati a consumare arachide con SPT > 0 mm	Schema delle dosi: 0,1; 0,25; 0,5; 1,2 g di proteine di arachide (burro di arachide o bamba). Dose cumulativa: 3,85 g	Lattanti con SPT > 0 mm erano considerati a maggiore rischio di reazione. L'utilizzo di dosi progressivamente crescenti a partire da una piccola dose fino alla dose massima di 2 g di proteine aumenta la sicurezza
DBPCFC: 3 dosi di placebo intervallate con verum in una singola giornata	Bambini di 5 anni alla visita finale dello studio	Schema delle dosi: 0,1; 0,25, 0,5; 1,2 g di proteine di arachide (farina di arachide) seguita da una dose di 5 g in aperto (19 g di arachide o 20 g di burro di arachide o 39 g di bamba). Dose cumulativa: 9,35 g	DBPCFC minimizza il bias di interpretazione dei sintomi. La dose di partenza è sufficientemente bassa da essere sicura ma sufficientemente alta per poter raggiungere una top dose ed una dose cumulativa tali da evitare falsi negativi

* criteri di non probabile allergia: SPT = 0 mm a 30 e 60 mesi, non storia di sintomi allergici dopo ingestione di arachide, non diagnosi o sospetta allergia al sesamo e alla frutta secca e non storia di anafilassi ad altri alimenti).

l'alimento all'ingresso dello studio per il gruppo "consumo" e in tutti i partecipanti all'endpoint primario (5 anni).

Nei lattanti con SPT per arachide da 1 a 4 mm il TPO veniva condotto in doppio cieco contro placebo con uno schema di incremento delle dosi (0,1; 0,25; 0,5; 1,2 g, dose totale 3,85 gr di proteine di arachide) differente dal PRACTALL e tale che i pazienti riuscivano a consumare la dose massima e la dose totale in un tempo ragionevole, limitando il rischio di reazioni severe. La dose iniziale di partenza più elevata (0,1 gr vs 3 mg) consentiva di evitare incrementi troppo ampi, al fine di raggiungere la dose totale stabilita, che potessero costituire una condizione di rischio per questa fascia di età. Tale schema si è dimostrato sicuro, essendo state descritte solo reazioni lievi-moderate; tale sicurezza non è, però, garantita in lattanti con profili di sensibilizzazione superiori. Per età superiori (5 anni) era necessaria una dose totale più elevata (9,35 g di proteine), con l'aggiunta di una ulteriore dose massima di 5 g di proteine in aperto, per escludere false negatività al challenge. Di contro nei lattanti con SPT = 0 mm o nei bambini di 5 anni con allergia ritenuta non probabile lo studio prevedeva una singola dose di arachide in aperto e in quantità adeguata per età (equivalente rispettivamente a 2 gr e 5 g di proteine).

In conclusione possiamo affermare che la modalità di esecuzione di un challenge andrebbe individualizzata, tenendo conto dell'età, del fenotipo clinico del paziente (storia di anafilassi), del tipo di alimento, del profilo di sensibilizzazione.

L'intervallo di tempo fra una dose e quella successiva varia tipicamente da 15 a 30 minuti a seconda dei protocolli utilizzati negli studi ⁹. In quelli in cui si debba individuare la dose soglia ai fini di una immunoterapia orale sono necessari intervalli di tempo più lunghi per meglio definire la tolleranza o l'allergia ad ogni step ^{108 109}.

Nella food protein-induced enterocolitis syndrome

I lattanti nel primo anno di vita possono presentare ma-

nifestazioni cliniche gastrointestinali alimento correlate; tra queste la più frequente è la FPIES (*food protein-induced enterocolitis syndrome*) ¹¹⁰. Le più recenti Linee Guida sull'argomento suggeriscono di somministrare tre dosi eguali, a intervalli di almeno 30 minuti. Tuttavia, dato che la gran parte delle reazioni si verificano dopo 2 ore diversi autori hanno suggerito altri protocolli, tra i quali è prevista anche la somministrazione di una singola dose di una porzione adeguata per età ⁴³. La dose totale del challenge va da 0,06 a 0,6 g di proteine/kg (usualmente 0,3 g/kg), senza eccedere i 3 g di proteine o i 10 g di dose totale di alimento (100 ml nel caso di alimenti liquidi) ⁴³.

Quando una bassa dose di proteine è stata somministrata e se non si verificano reazioni dopo 4 ore dall'ultima dose, si può proporre una nuova somministrazione di alimento, alla dose abituale, ed una ulteriore osservazione per diverse ore (almeno 4-6 ore) ⁴³. La dose iniziale più bassa o tempi di osservazione più lunghi possono essere considerati in caso di storia clinica severa ¹¹¹.

Nei pazienti in cui siano rilevabili IgE specifiche per l'alimento sospetto è consigliata una più graduale somministrazione dell'alimento, in accordo ai protocolli delle forme IgE mediate, ed un periodo di osservazione post challenge tipico dell'FPIES, alla luce di possibili reazioni ritardate ⁶.

In considerazione del fatto che la dose totale e gli schemi proposti in letteratura non sono stati studiati in maniera sistematica, è lasciata al clinico la decisione di eventuali modifiche nella modalità di esecuzione del challenge, a seconda delle caratteristiche del singolo paziente ⁴³.

Recentemente, nei casi di FPIES da cibi solidi in bambini di età inferiore a 1 anno, che non hanno ancora introdotto nella loro dieta alimenti a rischio (cereali, legumi, pollame), è stato proposto un TPO in ambiente protetto con una miscela di tali alimenti ¹¹².

Raccomandazione n. 9

Esiste una grande variabilità nelle dosi, nei tempi di somministrazione e nelle scale incrementali che può dipendere dagli obiettivi del TPO.

Nelle allergie alimentari IgE mediate sono consigliate dosi incrementali standard, uguali in contenuto proteico per i più comuni alimenti (latte vaccino, uovo, grano, arachide), a intervalli di 15-20 minuti. Si consiglia, comunque, di raggiungere una dose totale di alimento simile a quella abitualmente consumata per età.

Consenso: Forte (13/13)

Livello di evidenza: VI

Grado della raccomandazione: B

Nella FPIES si raccomanda, invece, di somministrare tre dosi eguali di alimento (pari a 0,06-0,6 g di proteine/kg) ad intervalli di almeno 30 minuti, con una nuova somministrazione dell'alimento, alla dose abituale per età, laddove una bassa dose di proteine è stata somministrata.

Consenso: Forte (13/13)

Livello di evidenza: VI

Grado della raccomandazione: B

12. QUANDO CONSIDERARE POSITIVO UN TPO E QUANDO SOSPENDERLO

A. Bianchi, M. Calvani

Allergie alimentari IgE mediate

Al momento non esiste un accordo definitivo su quelli che sono i criteri per definire la positività di un challenge nelle allergie alimentari IgE mediate. Questo perché la decisione di interromperlo è conseguenza di un giudizio clinico influenzato dalle caratteristiche del paziente (storia clinica) oppure da specifici protocolli di studio nonché dalla finalità stessa per la quale viene condotto, ovvero per porre diagnosi iniziale di allergia alimentare o per valutare l'acquisizione della tolleranza o per individuare la soglia di reattività ai fini di una desensibilizzazione orale¹¹³. Al primo segno o sintomo di reazione allergica il paziente va rivalutato, prestando particolare attenzione all'ispezione della cute, dell'orofaringe e all'ascoltazione toracica e a una variazione dei parametri vitali (FC, FC, PA). Se presenti sintomi respiratori e rilevato PEF e/o FEV1 al baseline, questi ultimi andrebbero nuovamente rilevati per un confronto. In ogni caso

il rilievo di una funzionalità polmonare normale non dovrebbe essere usato quale criterio per escludere una reazione nel corso di un challenge. Infatti, la funzionalità polmonare può essere normale in bambini con sintomi di interessamento delle basse vie aeree e di ipereattività bronchiale, come è possibile documentare al challenge con inalazione di metacolina, in corso di TPO¹¹⁴. Tutti i documenti sono concordi nell'interrompere un TPO e considerarlo positivo quando compaia anche un solo segno obiettivo di reazione allergica^{5 6 8 9 27 65 115}. La maggior parte di tali documenti^{5 9 27 116} sottolineano che i sintomi obiettivi debbano essere "chiari", per cui segni dubbi quali ad esempio 1 o 2 transitorie lesioni pomfoidi da contatto con l'alimento (periorali o alle mani) oppure un episodio di vomito in un bambino che sia in uno stato di ansia o abbia disgusto per l'alimento non sono, in generale, sufficienti per definire positivo un TPO e fermare il challenge. In questi stessi documenti^{5 6 9 27 65} e come spesso accade nella routine clinica per ragioni di sicurezza, è contemplato che il TPO possa essere fermato in presenza di soli sintomi soggettivi, con conseguente riduzione dell'accuratezza diagnostica del test. In tal caso, però, essi dovrebbero essere quantomeno "severi, riproducibili (*si ripetono per*

almeno tre volte in corso di TPO) e persistenti (durano almeno 40 minuti)"^{9 116}.

Per bilanciare questa duplice esigenza di accuratezza diagnostica e sicurezza del test di provocazione orale, nel 2012 AAAAI-EAACI Practall Consensus Report⁹ ha proposto dei criteri per la standardizzazione del suo esito, espressione dell'opinione di esperti e non validati a livello internazionale ma ripresi recentemente da Grabenhenrich et al.⁷. Questi criteri non sono stati condivisi dalla successiva Linea Guida EAACI 2014²⁷ che raccomanda di sottoporre il paziente che presenta soli sintomi soggettivi al DBPCFC. Noi però riteniamo che, ancorché non supportate da dati di sensibilità e specificità⁹, le raccomandazioni del PRACTALL consentano comunque una valutazione più standardizzata dell'esito del challenge.

La Figura 6 (vedi capitolo 10) mostra il form proposto da Grabenhenrich et al. in cui è possibile registrare in modo dettagliato i segni e sintomi (cutanei, respiratori, gastrointestinali, cardiovascolari e neurologici) che possono comparire nel corso di un challenge in relazione alla dose consumata, precisandone la severità sulla base dei suggerimenti del PRACTALL (ad esempio, numero di pomfi, numero di episodi di vomito e/o diarrea, entità e la durata del prurito, area di superficie corporea affetta da rush) e classificandoli in obiettivi e soggettivi. È possibile, inoltre, annotare eventuali sintomi che appaiano dopo le 24 ore dall'ultima dose, suggestivi di reazioni tardive.

In base a quanto proposto dal PRACTALL, i segni e sintomi che appaiono di

- colore verde (punteggio 1): non costituiscono indicazione a fermare il challenge né a modificarne la dose successiva (non si dovrebbe iniziare un TPO se il bambino presenta già dei sintomi);
- colore giallo (punteggio 2): sintomi soggettivi o obiettivi lievi, vanno interpretati con cautela e in tali casi è necessario avere prudenza. Se si decide di proseguire il challenge, la dose di alimento potrebbe essere ritardata o ripetuta, piuttosto che aumentata. Se clinicamente indicato, il challenge può essere fermato. Sicuramente, però, i sintomi saranno più suggestivi di reazione vera se si ripetono in più dosi (3 dosi), se sono persistenti (ad esempio, durano più di 40 min) o peggiorano, coinvolgendo più organi o apparati (3 o più aree di punteggio arancio);
- colore rosso (punteggio 3): sono sintomi obietti-

vi probabilmente indicativi di una reazione vera. Usualmente è indicato fermare il challenge.

Per ogni segno/sintomo (verde, giallo, rosso) è proposto un punteggio numerico che consente di determinare il grado di risposta dei diversi organi bersaglio e, quindi, la gravità della reazione nonché i cambiamenti rispetto al baseline. L'utilizzo di questo form è in grado di ridurre la variabilità di interpretazione dei risultati e di renderli confrontabili, per cui le due Commissioni Diagnostica e Allergia Alimentare della SIAIP ne suggeriscono l'adozione.

Sulla base dei segni e sintomi valutati e definiti come soggettivi e oggettivi, registrati nell'apposito format, il TPO verrà, quindi, classificato come:

- **positivo** se ci sono chiari sintomi che consentano di fermare il challenge prima del suo completamento o se comparsa di sintomi dopo l'ultima dose programmata;
- **negativo** se sintomi assenti o insufficienti a fermare il challenge e se somministrate tutte le dosi di alimento programmate;
- **inconclusivo** per completa tolleranza (o conclusivo solo per tolleranza parziale verso la dose assunta) se ad esempio il challenge viene fermato su richiesta del paziente (ad esempio, rifiuto assunzione dell'alimento) prima di aver assunto la dose cumulativa totale di alimento programmata o se i sintomi non sono chiaramente attribuibili all'alimento ingerito (ad esempio, li aveva presentati anche prima di assumerlo).

Particolare attenzione va prestata nel caso del bambino piccolo verso taluni sintomi soggettivi o obiettivi lievi, che possono presentarsi in modo subdolo ed essere prodromici di sintomi più importanti, quali variazioni del comportamento (smettere di giocare, apparire più quieto, stare tra le braccia della madre), rifiuto del cibo, mettersi le mani in bocca, graffiarsi orecchie e/o collo. Nel bambino più grande i più comuni sintomi soggettivi, che possono precedere reazioni più gravi, sono fastidio o prurito in gola, nausea, malessere o dolore addominale.

Di fronte a sintomi soggettivi o obiettivi lievi-moderati (colore giallo) abbiamo la possibilità di interrompere il challenge o aspettare un intervallo più lungo prima di somministrare la successiva dose (attesa di 15-20 minuti) o ripetere la stessa dose. Tale scelta deve essere il risultato di un bilanciamento tra la necessità di ottenere la certezza dell'esito del challenge, condizione importante laddove questo sia eseguito a fine diagnostico

così da evitare diete inutili o dannose, e la necessità etica di proteggere il paziente da qualsiasi rischio o danno derivante dall'assunzione di dosi più elevate di un alimento potenzialmente pericoloso. Questo ultimo aspetto diventa preponderante quando il paziente è già noto essere allergico all'alimento e viene sottoposto al challenge per valutare l'acquisizione della tolleranza o per determinare la dose minima capace di indurre reazione al fine di una desensibilizzazione orale.

Può accadere, inoltre, che durante un challenge possano comparire sintomi obiettivi transitori lievi, come qualche pomfo, che poi scompaiono a dispetto della successiva dose più alta somministrata, fino anche alla dose totale. In tal caso potrebbe accadere che il paziente non accetti di continuare ad assumere regolarmente l'alimento, soprattutto laddove questi sintomi compaiano regolarmente o frequentemente in occasione delle assunzioni successive a domicilio. In tali casi, soprattutto per alimenti quali latte ed uovo da cui attesa acquisizione della tolleranza, può essere prospettato un periodo di dieta di esclusione più breve, con un nuovo challenge a distanza di 6 mesi invece che 12-18 mesi ¹¹⁶ o, viceversa, proposto di mantenere l'alimento nella dieta ma a dosi più basse, così da evitare sintomi (vedi sezione dal TPO alla desensibilizzazione orale).

Variabilità nella interpretazione dei risultati del TPO

In un recente lavoro retrospettivo van Erp FC et al. ¹¹⁷ hanno dimostrato che, a dispetto della stretta aderenza alle indicazioni del AAAAI-EAACI Practall Consensus Report ⁹, quando a differenti clinici esperti vengono presentate le stesse informazioni relative a sintomi verificatisi in corso di challenge, questi sono in disaccordo sull'esito in più del 30% dei casi. Tanto più erano presenti sintomi soggettivi (sintomi orali, dolore addominale, rifiuto del cibo) e assenti chiari sintomi obiettivi quanto più era alto il grado di disaccordo. E questo malgrado i suggerimenti del documento sulla base del quale, di fronte a sintomi soggettivi, ci dovrebbero essere meno dubbi sull'outcome di un challenge quando 2 o più organi o apparati sono coinvolti, e quindi esiste un criterio di severità, o quando essi sono riproducibili o persistenti ¹¹⁶. Tale dato, però, non stupisce in quanto è noto da precedenti studi in altre discipline che la variabilità nella interpretazione dei sintomi clinici è spesso presente, nonostante l'uso di Linee Guida

o sistemi di punteggio ^{118 119}. Il medico, infatti, può essere diversamente influenzato da svariati fattori quali il decorso e la riproducibilità dei sintomi nel tempo, le caratteristiche e la storia clinica del paziente, l'istinto o quanto imparato da esperienze precedenti. Questi fattori influenzano il giudizio clinico e di conseguenza l'outcome di un challenge e non sono facili da standardizzare o da implementare nelle Linee Guida.

False positività o negatività al TPO

Le seguenti situazioni cliniche sono possibili cause di *falsa negatività* al TPO ¹¹⁶:

- un uso errato di farmaci durante o prima del challenge da parte del clinico (ad esempio, mancata interruzione di un farmaco potenzialmente interferente per un tempo adeguato prima del challenge) o da parte dei genitori (ad esempio, una madre che somministra un antistaminico al proprio figlio senza conoscerne gli effetti interferenti e non lo comunica al medico). Per questo è obbligatorio da parte del medico acquisire tale tipo di informazioni prima di iniziare un challenge;
- in alcuni casi l'assunzione di dosi progressivamente crescenti dell'alimento durante il challenge potrebbe indurre una tolleranza alimentare specifica a breve termine. Per tale motivo, in specie nei bambini che abbiano sviluppato sintomi soggettivi durante il challenge o nei bambini con note reazioni tardive o dermatite atopica, il test non va considerato negativo fino a quando la dose cumulativa totale dell'alimento non sia stata assunta più volte senza disturbi nei giorni successivi;
- un periodo di osservazione troppo breve con possibili reazioni tardive, non considerate quando viene pianificato il challenge. Per tale motivo può essere necessario un periodo più lungo di osservazione in base al tipo di sintomatologia attesa o la consegna di un diario clinico per la registrazione dei sintomi a domicilio. Tuttavia sintomi che dovessero comparire dopo 48 ore dall'inizio del TPO vanno guardati con molto sospetto;
- in talune situazioni solo la ripetuta assunzione dell'alimento nei giorni successivi può determinare la comparsa di sintomi;
- la tolleranza, anche se raramente, può variare in funzione di alcuni fattori quali esercizio fisico ^{121 122}, infezioni, farmaci ^{123 124}, alcool, mastocitosi sistemica, fattori psicogeni (stress), ormonali (mestruazioni).

Questi possono essere la causa di una successiva reazione a domicilio se presenti prima della assunzione dell'alimento. Se presenti nella anamnesi, la loro importanza andrebbe testata nel corso del TPO. Le possibili cause di *falsa positività* sono rare e per la gran parte attribuibili a sintomi soggettivi fuorvianti ¹¹⁶. Più rara la possibilità che il piccolo abbia assunto per errore un altro alimento nel corso del challenge (ad esempio per erronea preparazione a domicilio o nella cucina dell'ospedale o perché assume accidentalmente l'alimento) utilizzato per il challenge di un paziente diverso che induca reazione.

Come comportarsi in caso di rifiuto dell'alimento

Non è raro che in corso di TPO il bambino possa rifiutare l'alimento proposto. Questo può accadere nel bambino più grande per la paura di assumere l'alimento a lungo escluso dalla dieta, perché dannoso, oppure per problemi di palatabilità legati alla non conoscenza del suo gusto. In quest'ultimo caso può essere utile mescolare l'alimento con altri ingredienti che ne mascherino il sapore, purché tollerati dal paziente. Si raccomanda di non forzare mai il bambino ad assumere un alimento perché questo potrebbe facilmente indurre vomito che invaliderebbe l'interpretazione dell'esito del TPO;

Tabella XI. Criteri diagnostici in pazienti con sospetta FPIES (da Novak et al., 2017 ⁴³, mod.).

FPIES acuta	
<i>Criterio maggiore:</i> • Vomito a 1-4 ore dall'ingestione dell'alimento sospetto ed assenza dei segni classici cutanei e respiratori di allergia IgE mediata	<i>Criteri minori:</i> • Due (o più) episodi di vomito ripetuto dopo aver mangiato lo stesso alimento sospetto • Episodi di vomito ripetuto dopo 1-4 ore dall'assunzione di cibi differenti • Estrema letargia associata a qualunque sospetta reazione • Marcato pallore associato a qualunque sospetta reazione • Necessità di visita in Pronto Soccorso per qualunque sospetta reazione • Necessità di somministrazione di liquidi ev per qualunque sospetta reazione • Diarrea nelle 24 ore (usualmente 5-10 ore) • Ipotensione • Ipotermia
<i>La diagnosi di FPIES richiede che il paziente soddisfi il criterio maggiore e almeno 3 criteri minori. Se si è verificato un solo episodio, un TPO diagnostico è fortemente raccomandato per confermare la diagnosi, soprattutto perché la gastroenterite acuta è molto comune in questa fascia di età. Inoltre, pur non essendo un criterio di diagnosi, è importante sottolineare che la FPIES acuta tipicamente si risolve in maniera completa nel giro di qualche ora, rispetto all'usuale decorso di qualche giorno delle gastroenteriti. Il paziente dovrebbe essere asintomatico e presentare una crescita regolare quando l'alimento sospettato venga eliminato dalla dieta.</i>	
FPIES cronica	
<i>Presentazione severa:</i> quando l'alimento sospettato è assunto regolarmente (es. latte in formula) compaiono vomito intermittente ma progressivo e diarrea (occasionalmente con sangue), talvolta con disidratazione e acidosi metabolica <i>Presentazione moderata:</i> più basse dosi di alimento sospettato (es. alimenti solidi o allergeni alimentari nel latte materno) conducono a vomito intermittente e/o diarrea, usualmente scarso incremento ponderale/arresto di crescita, ma senza disidratazione o acidosi metabolica	Il più importante criterio per la diagnosi di FPIES cronica è la risoluzione dei sintomi entro qualche giorno dalla eliminazione dell'alimento/i sospettato/i e l'acuta ricomparsa di sintomi quando il cibo venga reintrodotta, con comparsa di vomito entro 1-4 ore, diarrea nelle 24 ore (usualmente 5-10 ore). Senza un challenge di conferma, la diagnosi di FPIES cronica rimane presuntiva

non sarebbe, infatti, possibile stabilire con certezza se esso è espressione di una reazione allergica o indotto dalla forzatura del bambino ad assumere l'alimento. Laddove il TPO debba essere interrotto prima del termine per rifiuto di prosecuzione e senza reazione clinica fino a quel momento, il TPO viene giudicato "inconclusivo per la tolleranza completa" e si potrà assegnare una tolleranza per quell'alimento solo relativamente alla dose cumulativa totale assunta nel TPO. Non possiamo sapere, infatti, se il bambino avrebbe tollerato l'alimento o manifestato reazioni per dosi superiori. In questi casi si può programmare di ripetere il TPO, specie se sono state assunte dosi molto basse. In alternativa, se si tratta di un TPO effettuato per valutare la possibile tolleranza e se la dose tollerata è stata almeno di 30 ml per il latte o di 8 gr per l'uovo, si può proporre ai genitori di continuare l'assunzione dell'alimento nei giorni successivi in quantità pari all'ultima dose assunta, aumentando poi le quantità molto lentamente, fino a raggiungere la dose abituale consumata. In questo caso sarà necessario tuttavia comportarsi come se si stesse effettuando una desensibilizzazione orale per l'alimento: sarà richiesto il consenso informato, bisognerà fornire tutte le

informazioni utili al trattamento di una eventuale reazione allergica e saranno programmati controlli ravvicinati per seguire l'evoluzione clinica.

Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES)

La diagnosi di FPIES è basata fondamentalmente su di una storia clinica di segni e sintomi tipici, che scompaiano dopo l'eliminazione dalla dieta dell'alimento ritenuto responsabile. Nella Tabella XI sono esposti i nuovi criteri diagnostici di FPIES acuta e cronica, proposti dalla recente *International Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome* ⁴³.

Questi criteri differiscono da quelli originariamente proposti da Powel ¹²⁵ e Sicherer ¹²⁶ rispetto ai quali è stato eliminato il criterio di età di inizio dei sintomi (< 9 mesi) e data maggiore enfasi al vomito ripetuto, quale manifestazione principale di una FPIES acuta, sulla base della più recente letteratura ¹²⁷⁻¹³³. Escluse altre possibili eziologie, (ad esempio, gastroenterite, sepsi, enterocolite necrotizzante (NEC), anafilassi, food protein-induced enteropathy (FPE), gastroenteropatie eosinofile), il challenge

Tabella XII. Criteri diagnostici per l'interpretazione del challenge orale in pazienti con storia di possibile o confermata FPIES (da Novak et al., 2017 ⁴³, mod.).

Criterio maggiore	Criteri minori
Vomito dopo 1-4 ore dall'ingestione dell'alimento sospetto ed in assenza dei sintomi cutanei e respiratori di allergie IgE mediate	- Letargia - Pallore - Diarrea dopo 5-10 ore dall'ingestione dell'alimento - Ipotensione - Ipotermia - Incremento della conta neutrofila di almeno 1500 neutrofili rispetto al baseline
<i>Il challenge si considera diagnostico di FPIES (positivo) in presenza del criterio maggiore e almeno 2 criteri minori. Comunque noi suggeriamo due importanti eccezioni a questi criteri: 1) con l'utilizzo precoce di ondansetron molti dei criteri minori, quali vomito ripetuto, pallore, letargia possono essere scongiurati; e 2) non tutti i centri che effettuano i challenge hanno la capacità di eseguire la conta neutrofila in modo tempestivo. Comunque il medico può decidere, in alcune circostanze, se considerare il challenge diagnostico anche quando venga soddisfatto il solo criterio maggiore. Comunque nei challenge eseguiti a scopo di ricerca, l'aderenza ai criteri deve essere più rigorosa</i>	

viene usato per confermare la diagnosi iniziale laddove la storia clinica non sia chiara e ci sia un favorevole rapporto costo-beneficio nell'esecuzione dello stesso. Nel sospetto di FPIES acuta, di fronte a una chiara storia clinica di ripetute reazioni allo stesso alimento, il rischio di un TPO supera il beneficio e la diagnosi clinica è sufficiente. Laddove, invece, la storia non sia chiara o non sia stato identificato uno specifico alimento causale o il decorso dei sintomi sia atipico o se questi persistano a dispetto della esclusione dell'alimento sospetto dalla dieta o ci si trovi di fronte a un singolo episodio di FPIES acuta, per quanto suggestivo, è necessaria, invece, l'esecuzione del challenge per poter confermare la diagnosi iniziale. Nel sospetto di una FPIES cronica, a causa della natura meno specifica dei sintomi clinici, una storia suggestiva può non essere sufficiente da sola a porre la diagnosi e si rendono necessari un periodo di dieta di esclusione dell'alimento incriminato ed un successivo challenge in ambiente protetto. Il TPO rimane, invece, fondamentale per stabilire l'acquisizione della tolleranza.

La Consensus Internazionale ⁴³ ha anche fissato i nuovi criteri per la definizione della positività di un challenge (Tab. XII).

Il challenge è considerato positivo (fallito) quando il paziente presenti vomito (usualmente ripetuto e protratto), pallore e letargia con inizio entro 1-3 ore dall'ingestione dell'alimento. La diarrea può comparire, ma usualmente con inizio più tardivo (entro circa 5-10 ore). Generalmente i sintomi clinici sono sufficienti da soli a porre diagnosi di FPIES al challenge, ma alcuni clinici utilizzano anche test di laboratorio per confermare la diagnosi, quale l'aumento della conta dei neutrofili (> 1.500 cellule/ml) al picco a 6 ore rispetto al baseline ¹³⁴. Nei pazienti che sviluppino diarrea può essere utile anche la ricerca di sangue occulto fecale, leucociti ed emazie fecali. L'utilizzo dei dati di laboratorio è particolarmente indicato nei setting di ricerca piuttosto che nella pratica clinica. Rispetto ai vecchi criteri di positività del challenge fissati da Powell ¹²⁵, minor enfasi è stata data alla diarrea, perché studi più recenti hanno dimostrato che essa non è un sintomo così frequente nelle forme acute di FPIES (24-56% dei pazienti) e che può essere ancor meno comune in corso di challenge ^{128-130 134-136}. A questo si aggiunga che l'incremento della conta neutrofila durante il challenge è stato fissato a valori inferiori (> 1500 cellule/ml con picco dopo 6 ore dalla ingestione dell'alimento) rispetto al valore fissato da Powel (> 3.500 cellule/ml), come rilevato in altri trials ¹³⁴.

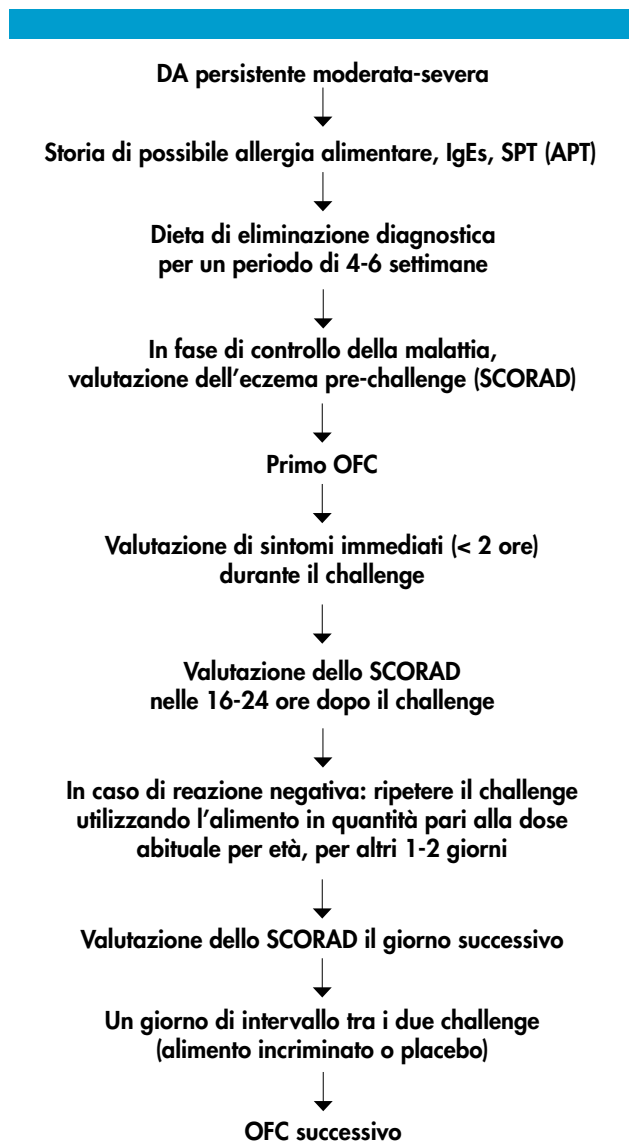


Figura 7. Modalità di esecuzione del DBPCFC in pazienti con DA (da PRACTALL, 2012 ⁹). OFC: oral food challenge; SPT: skin prick test; APT: atopy patch test; DA: dermatite atopica).

Dermatite atopica

Il rapporto causale tra allergia alimentare e dermatite atopica (DA) è a tutt'oggi argomento di discussione. Negli anni passati era pratica molto diffusa nei bambini con dermatite atopica, in particolare nei lattanti, suggerire diete di esclusione, anche plurime, sulla base del solo rilievo di sensibilizzazione per alimenti perché si riteneva che la DA potesse essere indotta dalle allergie

alimentari. Alcuni studi avevano mostrato un miglioramento della DA dopo dieta di esclusione di latte vaccino e uovo ¹³⁷⁻¹³⁹. Lavori più recenti hanno dimostrato, al contrario, che una cute con un deficit di barriera ed esposta al cibo sarebbe la responsabile dapprima di una sensibilizzazione e in seguito di una allergia alimentare IgE mediata ¹⁴⁰⁻¹⁴³.

Oggi si ritiene utile approfondire il possibile ruolo causale dell'alimento nella DA soprattutto nei bambini di età < 5 anni con DA moderata-severa che non risponda a un adeguato trattamento con emollienti e cortisonici topici. In questi casi due recenti documenti internazionali, la *Joint Task Force Practice Parameter* (AAAAI/ACAAI/JCAAI) ¹⁴⁴ e l'*American Academy of Dermatology Guidelines* ¹⁴⁵ concordano nel suggerire l'esecuzione di test allergologici [SPT, IgEs, atopy patch test (APT)] utilizzando un pannello ristretto di alimenti, quali latte vaccino, uovo, arachide, grano e soia. Laddove ci sia un miglioramento dei sintomi dopo dieta di eliminazione dell'alimento sospetto, un DBPCFC dovrebbe essere

eseguito per dimostrare l'effetto causale ^{9 144 145} (Fig. 7). Il DBPCFC dovrebbe essere eseguito quando i sintomi sono minimali ⁹. Se non si ottiene un controllo stabile dei sintomi con la sola dieta di eliminazione, la terapia con cortisonico topico dovrebbe essere intensificata prima del test di provocazione e mantenuta in inmodificata durante l'esecuzione dei due challenge. Generalmente viene consigliato l'uso di idrocortisone 1% una volta al dì ⁹. Poiché la reazione può essere tardiva il paziente deve essere rivalutato anche il giorno successivo al challenge. Se non vi è stata reazione in prima giornata, laddove possibile, è raccomandato ripetere il test di provocazione con l'alimento, alla dose abituale per età, per altri 1-2 giorni. Il TPO viene considerato positivo in caso di un aumento dello SCORAD > 10 dopo assunzione dell'alimento sospetto e non con placebo ^{9 146}. Entrambi i documenti sottolineano, infine, che non è mai raccomandata una dieta di esclusione in pazienti con DA basata sulla base dei soli risultati dei test allergologici ^{144 145}.

Raccomandazione n. 10

Nelle allergie alimentari IgE mediate il TPO viene considerato positivo quando compaia almeno un chiaro sintomo obiettivo. Se si manifestano sintomi soggettivi e/o obiettivi lievi o dubbi, vi è indicazione alla sospensione del TPO solo se questi si ripetono in più dosi (3 dosi), se sono persistenti (ad es. durano più di 40 minuti) o se peggiorano coinvolgendo più organi o apparati.

Consenso: Forte (13/13)

Livello di evidenza: VI

Grado della raccomandazione: B

Raccomandazione n. 11

Nel caso della FPIES il TPO viene considerato positivo in presenza del criterio maggiore (vomito) e di almeno 2 criteri minori (letargia, pallore, diarrea, ipotensione, ipotermia, incremento della conta neutrofila rispetto al baseline).

Consenso: Forte (13/13)

Livello di evidenza: V

Grado della raccomandazione: B

Raccomandazione n. 12

Nel sospetto di FPIES acuta, di fronte a una storia clinica tipica di ripetute reazioni allo stesso alimento/i è possibile fare diagnosi senza passare attraverso un TPO. Nel caso di sospetta FPIES cronica il TPO è sempre necessario per la conferma diagnostica.

Consenso: Forte (12/13)

Livello di evidenza: V

Grado della raccomandazione: B

13. COME TRATTARE LA REAZIONE ALLERGICA

U. Pelosi, A. Bianchi

Trattamento delle reazioni allergiche IgE mediate

La somministrazione di dosi crescenti di alimento durante il TPO può causare l'insorgenza di una reazione avversa da lieve a severa.

I principali obiettivi della terapia della reazione allergica durante il TPO sono:

- interrompere rapidamente la reazione;
- prevenire la progressione della severità.

Nel corso degli anni sono state pubblicate diverse classificazioni relative alla gravità (o "grading

system") delle reazioni allergiche, eterogenee sia per numero di gradi previsti (da 3 a 5), obiettivi del grading (anafilassi, immunoterapia, TPO ecc.) e tipo dei sintomi riportati¹⁴⁷⁻¹⁴⁹. Recentemente, è stata avanzata la proposta di uniformare le reazioni allergiche sistemiche in un'unica classificazione (Tab. XIII)^{150 151}.

Il trattamento terapeutico varia a seconda della gravità della reazione e in base all'organo interessato (Fig. 8).

Sulla base della recente classificazione proposta da Niggemann¹⁵⁰ in presenza di una *reazione locale (grado I)* o *reazione sistemica lieve/moderata (grado IIa e IIb)*, con coinvolgimento della cute/mucose e/o del tratto gastrointestinale, è previsto il trattamento d'organo. In caso di sintomi cutanei/mucosi posso-

Tabella XIII. Proposta di classificazione delle reazioni avverse allergiche sistemiche (da Niggemann et al., 2016¹⁵⁰, mod.).

Grado I	Grado II		Grado III		
Reazione locale	Reazione sistemica da lieve a moderata (senza interessamento cardiovascolare e/o respiratorio)		Reazione sistemica grave = anafilassi (con interessamento cardiovascolare e/o respiratorio)		
Grado I	Grado IIa	Grado IIb	Grado IIIa	Grado IIIb	Grado IIIc
Reazioni locali: • Eritema • Edema • Prurito	Cute: • Orticaria • Angioedema • Flush O tratto GI: • Dolore addominale • Vomito • Diarrea	Cute + Tratto GI: • Orticaria • Angioedema • Flush • Dolore addominale • Vomito • Diarrea	Respiratorio: • Tosse • Wheezing • Stridore Cardiovascolare: • Tachicardia • Ipotensione	Respiratorio grave: • Dispnea oggettiva • Impegno dei mm accessori e/o cardiovascolare grave: • Shock	Rianimazione: • Arresto respiratorio e/o cardiovascolare

GI = gastrointestinale.

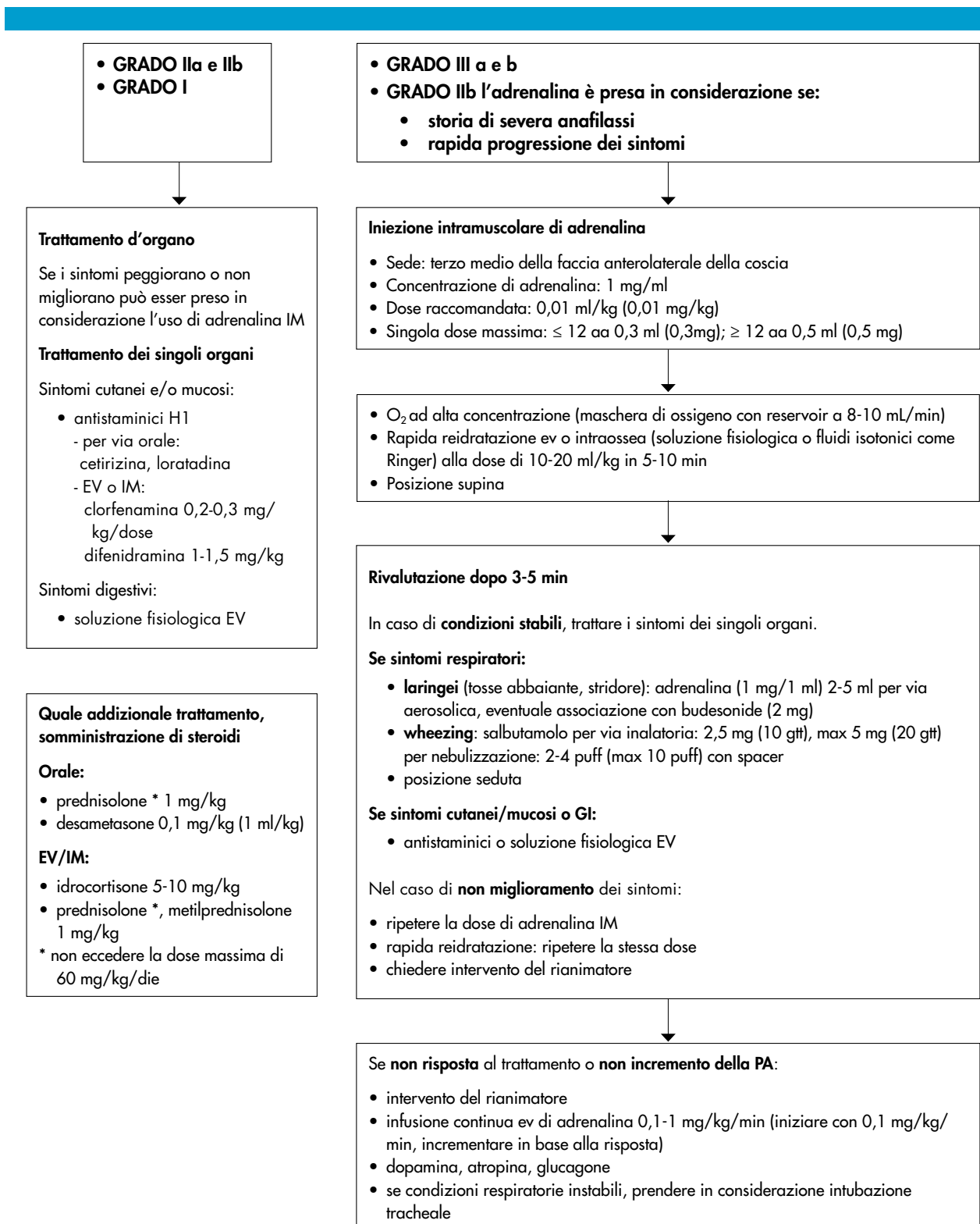


Figura 8. Trattamento della reazione allergica IgE mediata in corso di TPO (da Ebisawa et al., 2017 ¹², mod.).

no essere utilizzati come farmaci di prima linea gli antistaminici di tipo H1 ^{5 6 8 11 12 65 66}. Si preferisce l'impiego degli antistaminici H1 di 2° generazione (cetirizina, loratadina) per via orale poiché questi presentano un più rapido assorbimento ed una lunga durata di azione. Se non è possibile la loro somministrazione per via orale (ad esempio, in presenza di vomito), è indicato l'uso per via i.m o e.v di clorfenamina o di difenidramina ^{5 27 152 153}.

Le Linee Guida EAACI, sulla base della revisione sistematica di de Silva et al. ²⁹, affermano che ci sono deboli evidenze che supportino l'efficacia degli antistaminici di tipo H1 nel trattamento delle reazioni allergiche ad alimenti non life-threatening sia in bambini che in adulti ²⁷. Si ricordi che il loro uso non previene la comparsa di anafilassi ¹⁵⁴ per cui è indispensabile continuare a monitorare con particolare attenzione il quadro clinico e i parametri vitali e considerare la presenza nella storia clinica di fattori di rischio, al fine di identificare precocemente la progressione dei sintomi e utilizzare precocemente l'adrenalina. In presenza di sintomi gastrointestinali, quali vomito e/o diarrea, utile una reidratazione per via endovenosa con soluzione fisiologica. Quando una reazione sistemica moderata (grado IIb), con coinvolgimento sia della cute che dell'apparato gastrointestinale, avvenga in un paziente con una storia di severa anafilassi o ci sia una rapida progressione dei sintomi o non controllo dei sintomi intestinali (dolore addominale continuo e severo, vomito continuo, perdita di controllo intestinale) può esser preso in considerazione l'uso di adrenalina per via intramuscolare ^{12 155}.

In caso di *reazione sistemica grave (grado III)*, con coinvolgimento dell'apparato respiratorio o di quello cardiovascolare, è rigorosamente indicata la somministrazione di adrenalina in soluzione 1:1000 (1 mg/ml) da somministrare con siringa da insulina ed ago da intramuscolo (siringa 2,5 ml) nel muscolo vasto laterale della coscia alla dose di 0,01 mg/kg ^{5 6 8 11 12 14 27 65 66 154-156} sino a un massimo di:

- 0,15 mg nei bambini < 2 anni;
- 0,30 mg nei bambini 2-12 anni;
- 0,5 mg nei bambini > 12 anni.

Un recente documento della AAP non prevede la distinzione per età ma suggerisce di somministrare la dose di 0,50 dopo la pubertà ¹⁵⁷. La somministrazione può essere ripetuta se dopo 3-5 minuti non si osserva un miglioramento del quadro clinico ^{5 11 12 14 27 152 154 155 158}. Ossigeno a elevato flusso (8-10 l/min) con maschera

facciale va somministrato in tutti i pazienti con anafilassi grave (grado III) ^{6 11 12 65 154 155}.

Se ipotensione (PA sistolica < 70 mmHg da 1 mese a 1 anno; < 70 mmHg + (2 x età) da 1 a 10 anni, < 90 mmHg da 11 a 17 anni) o caduta della PA > 20% rispetto al baseline vanno somministrati boli di soluzione fisiologica per via EV o per via intraossea, se impossibilità a reperire un accesso venoso non previamente posizionato, ripetibili se necessario ^{6 12}. In tali casi il paziente va posto in posizione supina, a meno che non ci sia una compromissione respiratoria che lo controindichi ^{12 154}. Controverso il beneficio emodinamico derivante dal sollevamento delle gambe di 15-30 gradi (posizione Trendelenburg) ^{12 154}.

Se nessuna risposta alla terapia e non incremento della pressione arteriosa dopo due cicli di trattamento (adrenalina IM e boli di fisiologica EV) indicato l'intervento del rianimatore con somministrazione di adrenalina EV, in presenza di monitoraggio cardiologico ^{12 154}.

Laddove il paziente non risponda all'adrenalina EV può essere utilizzata dopamina, quale secondo vasopressore, in infusione endovenosa continua e sempre con monitoraggio cardiologico (ECG continuo, pulsossimetro e frequente misurazione non invasiva della pressione arteriosa ¹⁵⁴. Nei pazienti che facciano uso di betabloccanti il glucagone può essere utilizzato laddove il paziente non risponda alla adrenalina. La dose bolo iniziale è pari ad 1-5 mg (nei bambini 20-30 µg/kg, massimo 1 mg) ev in 5 minuti seguita da una infusione continua pari a 5-15 mg/min fino a risposta clinica ^{6 154-156}. Atropina può essere necessaria per trattare la bradicardia ⁶. Se condizioni respiratorie instabili prendere in considerazione l'intubazione tracheale. In caso di arresto cardiorespiratorio (grado IIIc) rianimazione cardiopolmonare.

Nell'eventualità di sintomi di tipo laringeo (tosse abbaiante o stridore) può essere utile la somministrazione di adrenalina per via aerosolica, in aggiunta alla adrenalina per via IM; considerare anche la somministrazione di budesonide per via aerosolica. In presenza di wheezing è indicato l'uso di salbutamolo per via aerosolica o spray predosato con spacer. In presenza di anafilassi con distress respiratorio, condizione più frequente, porre il paziente in posizione seduta e somministrare O2 in maschera. Come suggerito da alcuni documenti e Linee Guida internazionali e come praticato in taluni centri italiani con esperienza di TPO, è possibile di fronte a soli sintomi respiratori lievi di

tipo laringeo o bronchiale (wheezing) tentare la somministrazione di sola adrenalina per via aerosolica nel primo caso e di beta 2 inalatori nel secondo, con successivo attento monitoraggio del paziente e somministrazione di adrenalina im, se non miglioramento dopo 5 minuti ^{5 12 65 66}.

I corticosteroidi non sono farmaci di prima linea nella anafilassi. Il loro uso è estrapolato dalla terapia dell'attacco acuto di asma. La loro somministrazione è comunque consigliata, dopo quella della adrenalina, perché potrebbero risultare utili in presenza di sintomi protratti e in pazienti con storia clinica di reazione bifasica, anche se tale dato non è supportato da forti evidenze ^{5 6 8 11 12 27 62 65 66 152 154-156}.

Trattamento delle reazioni da FPIES

Il trattamento della FPIES acuta è considerata una emergenza medica, in cui può rendersi necessaria una aggressiva fluidoterapia endovenosa, visto che il 15% dei pazienti possono andare incontro al shock ipovolemico.

Come indicato nella recente Consensus del 2017 ⁴³, il trattamento è diversificato a seconda della severità della reazione che si verifica nel corso del TPO. Nelle forme severe la priorità è il ripristino di una emodinamica stabile, attraverso la somministrazione di

bolli (10-20 ml/kg) di soluzione fisiologica, ripetibili se necessario, seguiti da una infusione di glucosalina di mantenimento. Nelle forme lievi è, invece, possibile una reidratazione orale (soluzioni reidratanti o latte materno). Una singola dose di metilprednisolone ev (1 mg/kg; massimo 60-80 mg) può ridurre la flogosi cellulosa-mediata, sebbene manchino studi che supportino tale raccomandazione ¹⁵⁹. In caso di reazioni severe può, inoltre, rendersi necessaria supplementazione di ossigeno, ventilazione meccanica o ventilazione a pressione positiva non invasiva laddove presente una insufficienza respiratoria, vasopressori nel caso di ipotensione, uso di bicarbonati in caso di acidosi e blu di metilene in caso di metaemoglobinemia.

Recenti evidenze ^{160 161} indicano l'efficacia dell'ondansetron (antagonista del recettore 5-HT₃ della serotonina), utilizzato per via endovenosa o intramuscolare, nella gestione del vomito protratto della FPIES, tuttavia questi dati necessitano di essere validati da studi più ampi ⁴³. La dose consigliata è pari a 0,15 mg/kg, dose singola massima 16 mg ⁴³. Il suo uso è controindicato nei bambini con patologie cardiache o con aritmie a causa del potenziale prolungamento del QT ¹⁶². Pertanto, se si pensa di utilizzarlo, è consigliabile eseguire un ECG prima di eseguire il TPO.

Raccomandazione n. 13

In caso di reazioni allergiche IgE mediate in corso di TPO il principale obiettivo della terapia è quello di interrompere rapidamente la reazione e prevenire la progressione della severità.

In caso di reazioni locali o sistemiche lievi-moderate, senza interessamento cardiovascolare e/o respiratorio, è previsto un trattamento d'organo, con utilizzo di antistaminici, cortisonici e/o soluzione fisiologica EV.

Consenso: Forte (13/13)

Livello di evidenza: III

Grado della raccomandazione: B

Se reazione sistemica moderata in paziente con storia di anafilassi oppure rapida progressione o non controllo dei sintomi intestinali deve esser preso in considerazione l'uso di adrenalina IM.

Consenso: Forte (13/13)

Livello di evidenza: III

Grado della raccomandazione: B

In caso di reazioni sistemiche severe (anafilassi) va, invece, utilizzata in prima battuta adrenalina IM.

Consenso: Forte (13/13)

Livello di evidenza: III

Grado della raccomandazione: A

Raccomandazione n. 14

Nei casi di reazione severa in corso di TPO per FPIES deve essere effettuata una aggressiva fluidoterapia endovenosa.

Consenso: Forte (13/13)

Livello di evidenza: V

Grado della raccomandazione: A

In caso di vomito protratto può essere indicato l'uso di ondansetron IM o EV, controindicato se patologie cardiache o aritmie a causa del potenziale prolungamento del QT.

Livello di evidenza: V

Grado della raccomandazione: B

14. LA DIMISSIONE DOPO IL TPO

P. Comberiati

Indipendentemente dall'esito del test, tutti i bambini sottoposti a un TPO devono essere dimessi con istruzioni dettagliate e scritte, che devono essere completamente comprese da parte della famiglia. Al momento della dimissione, tutti i bambini a rischio di reazioni (immediate o tardive) successive al TPO dovrebbero ricevere un piano d'azione scritto, contenente il trattamento d'emergenza e i farmaci necessari ^{6 9 43}.

In caso di *TPO con esito positivo* occorre:

- Trattenere il bambino in osservazione per un periodo di tempo variabile a seconda della gravità dei sintomi e del trattamento richiesto. In caso di reazioni immediate lievi è consigliato un monitoraggio per almeno 2-4 ore dopo la risoluzione dei sintomi, mentre in caso di anafilassi occorre prolungare l'osservazione per 6-24 ore per il rischio di reazioni bifasiche, che possono insorgere anche dopo 8 ore dalla reazione iniziale ^{6 9 21}. Similmente, in caso di storia pregressa di anafilassi bifasica occorre monitorare il bambino per un periodo di tempo più lungo, anche in assenza di sintomi immediati ⁶. In caso di TPO positivo per FPIES, viene raccomandato di prolungare l'osservazione per almeno 4-6 ore dall'insorgenza dei sintomi e di ottenere una completa remissione clinica e un'adeguata tolleranza orale dei liquidi prima di considerare la dimissione ⁴³.

- Informare il bambino e i genitori della possibile comparsa di reazioni tardive nelle successive 24-72 ore (ad esempio, disturbi gastrointestinali, riacutizzazione della dermatite atopica, orticaria ricorrente) ¹⁶³. In considerazione di tale eventualità, in caso di anafilassi o reazioni cutanee immediate e gravi (ad esempio, orticaria o angioedema diffusi; reazioni eczematose gravi) è consigliabile prescrivere una terapia con antistaminici per via orale per i tre giorni successivi al test ⁶.
- Raccomandare una dieta personalizzata per l'alimento in causa e per i prodotti che lo contengono, che a seconda del tipo di TPO eseguito può prevedere l'eliminazione rigorosa o la persistenza di piccole quantità dell'alimento (vedi capitolo 15).
- Accertarsi che il bambino a rischio di reazione anafilattica abbia a disposizione un dispositivo di adrenalina auto-iniettabile adeguato per il peso corporeo e che sia stata acquisita una corretta tecnica di utilizzo anche da parte dei genitori ¹⁵⁸.
- Educare il bambino e i genitori a riconoscere e trattare tempestivamente eventuali successive reazioni.
- Fornire un programma preciso di follow-up e informazioni in merito alla eventuale esistenza di associazioni territoriali o gruppi di sostegno.

In caso di *TPO con esito negativo* occorre:

- Trattenere il bambino in osservazione prima della dimissione per almeno 2 ore dall'ultima dose in caso di storia di reazioni di ipersensibilità immediata e 4-6 ore in caso di storia di reazioni di

Form 1 per FPIES

Egredi Genitori, Egredito Dottore,
 in data, presso il centro
 il/la bambino/a, nato/a a, il
 /..... /..... è stato sottoposto a Test di Provocazione Orale (TPO) per il seguente
 alimento, sotto forma di
 Durante il TPO, dopo aver
 somministrato la dose n, corrispondente a circa grammi di proteina, il/la
 bambino/a ha presentato la/e seguente/i reazioni:
 trattate con la seguente
 terapia con risoluzione della
 sintomatologia
 A seguire, il/la bambino/a è stato/a trattenuto/a in osservazione per ore.
 Durante tale periodo non ha presentato altre reazioni e si è mantenuto in buone
 condizioni generali e con parametri vitali nella norma.

**In considerazione della reazione presentata il/la bambino/a risulta affetto/a da una
 forma di allergia alimentare “non IgE mediata” chiamata “Food Protein-Induced
 Enterocolitis Syndrome (FPIES)”.** Si tratta di un tipo di allergia che si manifesta,
 solitamente, con sintomi che includono vomito ripetitivo, anche profuso, che compare
 dopo 1-4 ore dall'ingestione del cibo a cui il bambino è allergico; può esserci diarrea che
 inizia più tardivamente dopo 4-6 ore; in alcuni casi, si possono associare letargia,
 pallore, ipotermia e più raramente grave disidratazione, ipotensione e shock
 ipovolemico

A domicilio:

- Si raccomanda di evitare in maniera rigorosa l'assunzione nella dieta del/i seguente/i
 alimento/i e
 dei prodotti alimentari che lo possono contenere, per il rischio di presentare una
 nuova reazione allergica.
- In caso di assunzione accidentale dell'alimento scatenante o di comparsa di reazioni
 compatibili con tale diagnosi dopo assunzione di altri alimenti, è necessario portare
 subito il/la bambino/a presso il Pronto Soccorso più vicino, **recando con sé tale
 foglio**, o chiamare subito il 118. Provare anche a somministrare acqua (se possibile
 fredda) col cucchiaino o a piccoli sorsi.
- **Per il medico di Pronto Soccorso.** Il trattamento della FPIES è sintomatico e
 comprende sospensione dell'assunzione dell'alimento in causa, rapida reidratazione
 endovenosa mediante boli di soluzione fisiologica (10-20 ml/kg se possibile), ed
 eventuale somministrazione di corticosteroidi IM o EV (es. metilprednisolone 1-2
 mg/kg). In caso di grave ipotensione e/o shock, somministrare anche adrenalina IM
 alla dose di 0,01 mg/kg. Questa malattia non preclude la possibilità che il/la
 bambino/a presenti altre malattie (es. infezioni) o anche altri tipi di reazioni
 allergiche, pertanto spetta al medico prendere in considerazione tutte le possibilità e
 i trattamenti ritenuti necessari.

Si consiglia inoltre

La prossima visita di controllo

Per eventuali comunicazioni o chiarimenti contattare il seguente numero

Cordialmente, Dr/Prof

Form 2 per TPO con esito POSITIVO nelle allergie IgE mediate

Egredi Genitori, Egredi Dottore,

in data, presso il centro

il/la bambino/a, nato/a a, il

..... /..... /..... è stato sottoposto a Test di Provocazione Orale (TPO) per il seguente

alimento, sotto forma di

..... Durante il TPO, dopo aver

somministrato la dose n, corrispondente a circa grammi di proteina, il/la

bambino/a ha presentato la/e seguente/i reazioni:

..... trattate con la seguente

terapia con risoluzione della

sintomatologia

A seguire, il/la bambino/a è stato/a trattenuto/a in osservazione per ore.

Durante tale periodo non ha presentato altre reazioni e si è mantenuto in buone condizioni generali e con parametri vitali nella norma.

Vista la/e reazione/i presentata il/la bambino/a risulta ALLERGICO a

.....

A domicilio:

- Si raccomanda di evitare in maniera rigorosa l'assunzione nella dieta del/i seguente/i alimento/i e dei prodotti alimentari che lo possono contenere, per il rischio di presentare una nuova reazione allergica.
- Si raccomanda di avere sempre a disposizione il dispositivo di adrenalina auto-iniettabile prescritto e di utilizzarlo nelle situazioni e con le modalità indicate durante la visita.
- Si consiglia di proseguire il monitoraggio clinico del bambino a domicilio per le prossime 24-72 ore.

Si consiglia inoltre

La prossima visita di controllo

Per eventuali comunicazioni o chiarimenti contattare il seguente numero

Cordialmente, Dr/Prof

Form 3 per TPO con esito NEGATIVO nelle allergie IgE mediate

Egregi Genitori, Egregio Dottore,
 in data, presso il centro
 il/la bambino/a, nato/a a, il
 /..... /..... è stato sottoposto a Test di Provocazione Orale (TPO) per il seguente
 alimento, sotto forma di
 Durante il TPO, dopo aver
 somministrato la dose n, corrispondente a circa grammi di proteina, il/la
 bambino/a ha presentato la/e seguente/i reazioni:
 trattate con la seguente
 terapia con risoluzione della
 sintomatologia

A seguire, il/la bambino/a è stato/a trattenuto/a in osservazione per ore.
 Durante tale periodo non ha presentato altre reazioni e si è mantenuto in buone
 condizioni generali e con parametri vitali nella norma.

**Pertanto il test di provocazione orale si può considerare al momento superato per
 l'alimento testato.**

A domicilio:

- Si consiglia di proseguire il monitoraggio clinico del bambino, perché in una piccola percentuale di casi i sintomi possono insorgere nelle ore successive al test.
- Se nelle prossime 24 ore si manifestassero sintomi sospetti per una reazione allergica tardiva, come vomito o eruzioni cutanee o accentuazione della dermatite atopica, tosse e difficoltà respiratoria, somministrare e condurre il bambino al controllo medico.
- Se come probabile non dovessero verificarsi reazioni, a partire dal giorno si raccomanda l'introduzione graduale nella dieta del seguente alimento, sotto forma di, e con la seguente modalità di assunzione

La prossima visita di controllo

Per eventuali comunicazioni o chiarimenti contattare il seguente numero

Cordialmente, Dr/Prof

ipersensibilità ritardata (ad esempio, FPIES) ^{6 9 43}.

- Suggerire di evitare l'assunzione dell'alimento in causa fino al giorno successivo per la possibilità seppur poco frequente di reazioni tardive (ad esempio, disturbi gastrointestinali, riacutizzazione della dermatite atopica, orticaria). Nel caso di insorgenza di sintomi tardivi il bambino dovrà essere ricontrollato e la sintomatologia accuratamente rivalutata insieme ai genitori e trattata.
- Fornire istruzioni per l'introduzione graduale dell'alimento in causa nella dieta, suggerendone l'assunzione regolare, somministrando una dose analoga all'ultima dose tollerata, aumentando eventualmente lentamente nei giorni fino alla dose cumulativa tollerata. Se il bambino aveva in anamnesi reazioni importanti, se risultasse ancora sensibilizzato e durante il TPO avesse manifestato solo sintomi soggettivi, poi regrediti, è consigliabile una reintroduzione ancora più lenta e particolare attenzione per i primi

tempi alla eventuale concomitanza di cofattori (ad esempio, evitare attività sportiva nelle ore successive ecc.) Se il TPO è stato eseguito con un alimento reso meno allergenico mediante la cottura, bisognerebbe raccomandarne l'ingestione solo nella forma in cui è stata dimostrata la tolleranza o in forme che prevedono gradi e tempi di cottura maggiori e consegnando istruzioni dove siano ben illustrati gli alimenti che è permesso ingerire, le quantità, la temperatura e i tempi di cottura necessari. Occorre ricordare che la negatività del TPO per la forma cotta di molti alimenti non garantisce la tolleranza alle forme meno cotte o crude, per le quali sarà necessario eseguire un altro TPO successivamente ⁶.

- Fornire istruzioni dettagliate su come contattare il personale medico che svolge il TPO per comunicare eventuali problemi successivi alla dimissione o preoccupazioni circa l'introduzione di specifici alimenti.

Raccomandazione n. 15

Tutti i bambini sottoposti a un TPO devono essere monitorati prima della dimissione per un intervallo di tempo variabile a seconda dell'esito del test e del tipo di allergia alimentare indagata.

Consenso: Forte (13/13)

Livello di evidenza: V

Grado della raccomandazione: A

Raccomandazione n. 16

Tutti i bambini sottoposti a un TPO devono essere dimessi con istruzioni scritte e dettagliate, comprendenti il tipo di dieta da seguire, le possibili reazioni successive al test e l'eventuale trattamento d'emergenza. Tali istruzioni devono essere completamente comprese da parte della famiglia.

Consenso: Forte (13/13)

Livello di evidenza: VI

Grado della raccomandazione: A

Raccomandazione n. 17

In tutti i bambini a rischio di anafilassi occorre prescrivere un dispositivo di adrenalina auto-iniettabile adeguato per il peso corporeo, accertandosi che sia stata acquisita una corretta tecnica di utilizzo anche da parte dei genitori.

Consenso: Forte (13/13)

Livello di evidenza: IV

Grado della raccomandazione: A

15. DAL TPO ALLA DESENSIBILIZZAZIONE ORALE PER ALIMENTI

M. Calvani

Scopo del TPO è quello di dimostrare la allergia o la tolleranza per un alimento, in questo modo rendendo possibile una sicura reintroduzione del o degli alimenti esclusi nella dieta o al contrario indicare la necessità di una particolare esclusione dietetica ²⁷. Il TPO viene eseguito all'esordio del quadro clinico per porre diagnosi di allergia alimentare oppure a distanza di tempo, per porre diagnosi di persistenza della allergia o sviluppo di tolleranza. Questa seconda eventualità è quella che nella pratica si verifica più frequentemente, dato che ancora oggi la diagnosi di allergia alimentare non viene sempre posta seguendo il corretto iter diagnostico. Il TPO fornisce informazioni utili anche se fallisce, in quanto mette in luce sia la soglia di tolleranza, ovvero la quantità di alimento in grado di evocare la reazione allergica, sia la gravità della reazione allergica che si può sviluppare.

Queste informazioni possono essere utili per valutare: a) il rischio di una possibile reazione allergica; b) la possibilità di mantenere nella dieta una piccola quantità di alimento allergizzante; c) la opportunità di effettuare una desensibilizzazione orale.

Negli ultimi anni infatti il concetto di dieta è molto cambiato. Nel 2006 i Practice Parameter della Food Allergy affermavano che "dopo che la diagnosi di allergia alimentare è stata confermata correttamente, una dieta rigorosa è l'unica forma di trattamento disponibile" ¹⁶⁴. Da allora diverse osservazioni hanno contribuito a ripensare il dogma che "la dieta rigorosa facilita la assunzione della tolleranza" ¹⁶⁵. Numerosi studi infatti hanno mostrato che la ingestione ripetuta dell'alimento allergizzante, iniziando con piccole dosi gradualmente crescenti, è in grado di indurre in molti soggetti allergici una desensibilizzazione, ovvero un aumento temporaneo della soglia di tolleranza verso l'allergene, che persiste solo in presenza di una sua persistente assunzione e, in una minoranza, anche una tolleranza immunologica più duratura, perché persiste per mesi o anni anche in assenza della assunzione dell'alimento ¹⁶⁶.

Inoltre è stato dimostrato che circa il 70% dei bambini con allergia al latte ⁷⁸ e all'uovo ¹⁶⁷ sono in grado di ingerire alimenti contenenti il latte o l'uovo cotti in modo estensivo in matrice di grano (biscotti, ciambel-

loni ecc.) ed alcuni autori hanno suggerito che la ingestione del latte o dell'uovo cotto possa anche facilitare lo sviluppo della tolleranza verso il rispettivo alimento crudo ¹⁶⁸.

Per questi motivi gli ultimi Practice Parameter del 2014, che pure affermano che "la dieta rigorosa è la principale terapia delle allergie alimentari", aggiungono comunque che la dieta deve essere adattata alla tolleranza del singolo bambino, potendo variare da una dieta rigorosa alla possibilità di ingerire alcune proteine modificate dalla cottura (ad esempio il latte o l'uovo cotti estensivamente)" ¹⁴.

Allo stesso modo le recenti raccomandazioni dell'EAA-CI 2014 affermano che le restrizioni dietetiche devono essere adattate alle singole necessità, tenendo presente che il livello di tolleranza può differire da individuo a individuo e che la tolleranza stessa può modificarsi nel tempo, in specie nel bambino, e questo può influenzare il rigore della dieta stessa ²⁷.

Le Linee Guida giapponesi sulla allergia alimentare già da qualche anno si sono spinte un po' oltre. Affermano infatti che tra gli obiettivi del TPO vi è anche la identificazione della quantità di alimento ingeribile senza problemi, allo scopo di mettere in atto la "minima dieta di eliminazione" ¹⁶⁹. Questo significa che TPO positivo non sempre implica la necessità di una completa eliminazione dell'alimento dalla dieta ma che, anche in caso di un TPO positivo, il paziente può essere istruito ad assumere piccole quantità di alimento tollerate o la forma ipoallergenica (cotta), laddove tollerata ¹². In particolare, una dieta rigorosa viene consigliata solo ai bambini che durante il TPO manifestano reazioni non lievi a dosi molto basse (la prima o la seconda somministrata durante il TPO). Negli altri, invece, che hanno dimostrato di tollerare piccole dosi ma hanno avuto reazioni allergiche a dosi superiori, viene consigliato di continuare ad assumere a casa nei giorni successivi una dose di sicurezza pari a 1-10% della dose soglia. Nelle visite di controllo, eseguite a distanza di 1-2 mesi, se non si sono verificate reazioni avverse, viene suggerito un aumento graduale ¹¹. Gli autori non riferiscono studi a supporto né della efficacia né dei rischi di questa procedura, che comunque espone il bambino a un rischio di una possibile reazione allergica. Difatti è noto che la soglia di tolleranza di un alimento può variare quando l'alimento viene assunto insieme a un cofattore, come la attività sportiva, le infezioni, la assunzione di FANS ^{170 171}. Inoltre l'aumento a

domicilio della dose nei mesi successivi corrisponde in pratica a una vera desensibilizzazione orale, con tutti i rischi connessi a tale pratica. È infatti ben noto che la desensibilizzazione orale è gravata dalla possibile insorgenza di reazioni allergiche, di entità variabile da reazioni lievi, più frequenti, fino alla anafilassi, reazioni segnalate in percentuali variabili dal 12,5 al 100% dei casi.

In conclusione la opzione della dieta di eliminazione personalizzata appare di certo praticabile per quanto

riguarda gli alimenti cotti, se tollerati; sarà, invece, da valutare di caso in caso (gravità delle reazioni precedenti, quantità tollerata nell'ultimo TPO, tipo di reazione manifestata nell'ultimo TPO, tipo di alimento, gradito o meno dal bambino, età, ecc.) se si pensa di lasciare nella dieta piccole quantità dell'alimento non tollerato al TPO, dopo aver spiegato ai genitori e al bambino i possibili rischi e benefici ed averli istruiti su come trattare una possibile reazione.

Raccomandazione n. 18

In caso di un TPO fallito ed in assenza di sintomi di anafilassi, dopo aver tollerato le prime dosi (almeno le prime 4 dosi secondo il PRACTALL[®]), è possibile prendere in considerazione la opzione di lasciare nella dieta le piccole quantità assunte apparentemente senza problemi durante il TPO. In questo caso è necessario spiegare ai genitori (e quando possibile al bambino) i possibili rischi e benefici ed istruirli su come evitare i possibili cofattori potenzialmente in grado di ridurre la soglia di tolleranza e su come trattare una possibile reazione allergica.

Consenso: Forte (13/13)

Livello di evidenza: VI

Grado della raccomandazione: C

Bibliografia

- ¹ Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69:992-1007.
- ² Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69:62-75.
- ³ Prescott SL, Pawankar R, Allen KJ, et al. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *World Allergy Organ J* 2013;6:21.
- ⁴ Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics* 2011;128:9-17.
- ⁵ Calvani M, Galli E, Martelli A, et al. Come si dovrebbe fare e valutare il test di provocazione orale per alimenti. Norme pratiche di comportamento. Commissione Allergie Alimentari e Anafilassi, Dermatite Atopica della SIAIP e Commissione Diagnostica Allergologica della SIAIP. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2009;23(suppl 3):2-16.
- ⁶ Nowak-Węgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, et al. Adverse Reactions to Food Committee of American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(Suppl 6):S365-83.
- ⁷ Grabenhenrich LB, Reich A, Bellach J, et al. A new framework for the documentation and interpretation of oral food challenges in population-based and clinical research. *Allergy* 2017;72:453-61.
- ⁸ Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, et al. Guidelines on the management of IgE mediated food allergies. Guidelines of the German Society for Allergy and Clinical Immunology (DGAKI). *Allergo J Int* 2015;24:256-93.
- ⁹ Sampson HA, van Wijk RG, Bindslev-Jensen C, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1260-74.
- ¹⁰ Bird JA, Lack G, Perry TT. Clinical management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:1-11.
- ¹¹ Ito K. Diagnosis of food allergies: the impact of oral food challenge testing. *Asia Pac Allergy* 2013;3:59-69.
- ¹² Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T, et al. Japanese guidelines for food allergy 2017. *Allergol Int* 2017;66:248-64.
- ¹³ Kattan JD, Sicherer SH. Optimizing the diagnosis of food allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015;35:61-76.
- ¹⁴ Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al. Joint Task Force on Practice Parameters. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1016-25.
- ¹⁵ Calvani M, Berti I, Fiocchi A, et al. Oral food challenge: safety, adherence to guidelines and predictive value of skin prick testing. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:755-61.
- ¹⁶ Fernández-Rivas M, Barreales L, Mackie AR, et al. The EuroPrevall outpatient clinic study on food allergy: background and methodology. *Allergy* 2015;70:576-84.
- ¹⁷ Kim J, Kim HY, Park MR, et al. Diagnostic decision points of specific IgE concentrations in Korean children with egg and cow's milk allergies. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015;7:332-8.
- ¹⁸ Sicherer SH, Wood RA, Vickery BP, et al. Impact of allergic reactions on food-specific IgE concentrations and skin test results. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:239-45.
- ¹⁹ Kulis M, Wright BL, Jones SM, et al. Diagnosis, management, and investigational therapies for food allergies. *Gastroenterology* 2015;148:1132-42.
- ²⁰ Wood RA. Diagnostic elimination diets and oral food provocation. *Chem Immunol Allergy* 2015;101:87-95.
- ²¹ Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(Suppl 6):S1-58.
- ²² Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(Suppl 21):1-125.
- ²³ Centre for Clinical Practice at NICE (UK). Food allergy in children and young people: diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings. National Institute for Health and Clinical Excellence (UK), 2011.
- ²⁴ Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:221-9.
- ²⁵ Venter C, Brown T, Shah N, et al. Diagnosis and management of non-IgE mediated cow's milk allergy in infancy - a UK primary care practical guide. *Clin Transl Allergy* 2013;3:23.
- ²⁶ Luyt D, Ball H, Makwana N, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2014;44:642-72.
- ²⁷ Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69:1008-25.
- ²⁸ Kansu A, Yüce A, Dalğır B, et al. Consensus statement on diagnosis, treatment and follow-up of cow's milk protein allergy among infants and children in Turkey. *Turk J Pediatr* 2016;58:1-11.
- ²⁹ De Silva D, Geromi M, Panesar SS, et al. Acute and long-term management of food allergy: systematic review. *Allergy* 2014;69:159-67.
- ³⁰ Lifschitz C, Szajewska H. Cow's milk allergy: evidence-based diagnosis and management for the practitioner. *Eur J Pediatr* 2015;174:141-50.
- ³¹ Vandenplas Y, Abuabat A, Al-Hammadi S, et al. Middle east consensus statement on the prevention, diagnosis and management of cow's milk protein allergy. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2014;17:61-73.
- ³² Urisu A, Ebisawa M, Mukoyama T, et al. Japanese guideline for food allergy. *Allergol Int* 2011;60:221-36.
- ³³ Ricci G, Berti I, Macrì F, et al.; Direttivo SIAIP 2014. Perché e come esprimere il Consenso Informato in Allergologia Pediatrica. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2015;29:2-12.

- 34 Cianferoni A, Khullar K, Saltzman R, et al. Oral food challenge to wheat: a near-fatal anaphylaxis and review of 93 food challenges in children. *World Allergy Organ J* 2013;6:14.
- 35 Simberloff T, Parambi R, Bartnikas LM, et al. Implementation of a Standardized Clinical Assessment and Management Plan (SCAMP) for Food Challenges. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:335-44.
- 36 Järvinen KM, Sicherer SH. Diagnostic oral food challenges: procedures and biomarkers. *J Immunol Methods* 2012;383:30-8.
- 37 Wood RA. The likelihood of remission of food allergy in children: when is the optimal time for challenge? *Curr Allergy Asthma Rep* 2012;12:42-7.
- 38 Abrams EM, Sicherer SH. Diagnosis and management of food allergy. *CMAJ* 2016;188:1087-93.
- 39 Wölbing F, Biedermann T. Anaphylaxis: opportunities of stratified medicine for diagnosis and risk assessment. *Allergy* 2013;68:1499-508.
- 40 Niggemann B, Yürek S, Beyer K. Severe anaphylaxis requiring intensive care during oral food challenge. It is not always peanuts. *Pediatr Allergy Immunol* 2017 M;28:201-3.
- 41 Koplin JJ, Tang ML, Martin PE, et al. Predetermined challenge eligibility and cessation criteria for oral food challenges in the HealthNuts population-based study of infants. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1145-7.
- 42 Ahrens B, Niggemann B, Wahn U, et al. Organ-specific symptoms during oral food challenge in children with food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:549-51.
- 43 Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: executive summary-workgroup report of the adverse reactions to foods committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1111-26.
- 44 Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1540-6.
- 45 Perry TT, Matsui EC, Conover-Walker MK, et al. Risk of oral food challenges. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1164-8.
- 46 Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:444-51.
- 47 Breiteneder H, Radauer C. A classification of plant food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:821-30.
- 48 Romano A, Scala E, Rumi G, et al. Lipid transfer proteins: the most frequent sensitizer in Italian subjects with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2012; 42:1643-53.
- 49 Zhu J, Pouillot R, Kwegyir-Afful EK, et al. A retrospective analysis of allergic reaction severities and minimal eliciting doses for peanut, milk, egg, and soy oral food challenges. *Food Chem Toxicol* 2015;80:92-100.
- 50 Taylor SL, Moneret-Vautrin DA, Crevel RW, et al. Threshold dose for peanut: risk characterization based upon diagnostic oral challenge of a series of 286 peanut-allergic individuals. *Food Chem Toxicol* 2010;48:814-9.
- 51 Cianferoni A, Novembre E, Mugnaini L, et al. Clinical features of acute anaphylaxis in patients admitted to a university hospital: an 11-year retrospective review (1985-1996). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:27-32.
- 52 Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:191-3.
- 53 Spergel JM, Beausoleil JL, Fiedler JM, et al. Correlation of initial food reactions to observed reactions on challenges. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:217-24.
- 54 Jarvinen KM, Amalanayagam S, Shreffler WG, et al. Epinephrine treatment is infrequent and biphasic reactions are rare in food-induced reactions during oral food challenges in children. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1267-72.
- 55 Liew WK, Williamson E, Tang MLK. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:434-42.
- 56 Vitalpur G, Esquivel A, Kloepper KM, et al. Multisystem reactions during egg oral food challenges may be associated with less severe reactions on initial presentation. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016;12:21.
- 57 Noone S, Ross J, Sampson HA, et al. Epinephrine use in positive oral food challenges performed as a screening test for food allergy therapy trials. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:424-8.
- 58 Cianferoni A, Garrett JP, Naimi DR, et al. Predictive values for food challenge-induced severe reactions: development of a simple food challenge score. *Isr Med Assoc J* 2012;14:24-8.
- 59 Wainstein BK, Studdert J, Ziegler M, et al. Prediction of anaphylaxis during peanut food challenge: usefulness of the peanut skin prick test (SPT) and specific IgE level. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:603-11.
- 60 Calvani M, Iacono ID, Giorgio V, et al. A new model for conservative food challenge in children with immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy. *Isr Med Assoc J* 2012;14:18-23.
- 61 Lieberman JA, Cox AL, Vitale M, et al. Outcomes of office-based open food challenges in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1120-2.
- 62 Lee J, Garrett JP, Brown-Whitehorn T, et al. Biphasic reactions in children undergoing oral food challenge. *Allergy Asthma Proc* 2013;34:220-6.
- 63 Sugiura S, Matsui T, Nakagawa T, et al. Development of a prediction model of severe reaction in boiled egg challenges. *Allergol Int* 2016;65:293-9.
- 64 Kemp SF, Lockey RF, Simons FER. Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis—a statement of the World Allergy Organization. *The World Allergy Organization Journal* 2008;1(Suppl 2):S18-26.
- 65 Rancé F, Deschildre A, Villard-Truc F, et al. SFAIC and SP2A Workgroup on OFC in children. Oral food challenge in children: an expert review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009;41:35-49.
- 66 Ito K, Urisu A. Diagnosis of food allergy based on oral food challenge test. *Allergology International* 2009;58:467-74.
- 67 Calvani M, Arasi S, Bianchi A, et al. Is it possible to make a diagnosis of raw, heated, and baked egg allergy in children using cutoffs? A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:509-21.
- 68 Bianchi A, Cuomo B, Arasi S, et al. Revisione sistematica sul valore predittivo degli SPT nella diagnosi di allergia alle proteine

- del latte vaccino. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2016;30(02):27-41.
- ⁶⁹ Indirli GC, Dondi A, Arasi S, et al. Diagnosi di allergia alle proteine del latte vaccino: le IgE specifiche e i cut-off diagnostici. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2016;30(04):15-23.
- ⁷⁰ Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155:529-36.
- ⁷¹ Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, et al. Skin prick test responses and allergen-specific IgE levels as predictors of peanut, egg, and sesame allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:874-80.
- ⁷² Vazquez-Ortiz M, Pascal M, Jimenez-Feijoo R, et al. Ovalbumin-specific IgE/IgG4 ratio might improve the prediction of cooked and uncooked egg tolerance development in egg-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2014;44:579-88.
- ⁷³ Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, et al. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:923-9.
- ⁷⁴ Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891-6.
- ⁷⁵ Ando H, Moverare R, Kondo Y, et al. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:583-8.
- ⁷⁶ Saarinen KM, Suomalainen H, Savilahti E. Diagnostic value of skin-prick and patch tests and serum eosinophil cationic protein and cow's milk-specific IgE in infants with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2001;31:423-9.
- ⁷⁷ Onesimo R, Monaco S, Greco M, et al. Predictive value of MP4 (Milk Prick Four), a panel of skin prick test for the diagnosis of pediatric immediate cow's milk allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2013;45:201-8.
- ⁷⁸ Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:342-7.
- ⁷⁹ Bartnikas LM, Sheehan WJ, Hoffman EB, et al. Predicting food challenge outcomes for baked milk: role of specific IgE and skin prick testing. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:309-13.
- ⁸⁰ Garcia-Ara C, Boyano-Martinez T, Diaz-Pena JM, et al. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cow's milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:185-90.
- ⁸¹ Keskin O, Tuncer A, Adalioglu G, et al. Evaluation of the utility of atopy patch testing, skin prick testing, and total and specific IgE assays in the diagnosis of cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:553-60.
- ⁸² Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, et al. Prevalence of IgE mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998;101:e8.0.
- ⁸³ Berti I, Bergamini M, Calzone L, et al. Caratteristiche dei test di provocazione orale in Italia. Studio retrospettivo multicentrico. *Rivista Italiana di Allergologia Pediatrica* 2010;3:8-14.
- ⁸⁴ Bock SA, Atkins FM. Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind, placebo-controlled food challenges. *J Pediatr* 1990;117:561-7.
- ⁸⁵ Roberts G, Lack G. Diagnosing peanut allergy with skin prick and specific IgE testing. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1291-6.
- ⁸⁶ Stiefel G, Roberts G. How to use serum-specific IgE measurements in diagnosing and monitoring food allergy. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2012;97:29-36.
- ⁸⁷ Feuille E, Nowak-Węgrzyn A. Definition, etiology, and diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:222-8.
- ⁸⁸ Greenhawt M. Oral food challenges in children: review and future perspectives. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11:465-72.
- ⁸⁹ Kowalski ML, Ansotegui I, Aberer W, et al. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. *World Allergy Organ J* 2016;9:33.
- ⁹⁰ Reibel S, Roehr C, Ziegert M, et al. What safety measures need to be taken in oral food challenges in children? *Allergy* 2000;55:940-4.
- ⁹¹ Burks AW, Tang M, Sicherer S, et al. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:906-20.
- ⁹² Grabenhenrich LB, Dolle S, Moneret-Vautrin A, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: the European Anaphylaxis Registry. *JACI* 2016;1128-37.
- ⁹³ Nowak-Węgrzyn A, Fiocchi A. Rare, medium, or well done? The effect of heating and food matrix on food protein allergenicity. *Curr Opin Allergy and Clin Immunol* 2009;9:234-7.
- ⁹⁴ Turner PJ, Mehr S, Joshi P, et al. Safety of food challenges to extensively heated egg in egg-allergic children: a prospective co-hort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:450-5.
- ⁹⁵ Buelow BJ, Lee C, Zafra HT, et al. Egg bake in product open oral food challenges are safe in selected egg-allergic patients. *Allergy Rhinol* 2014;5:110-2.
- ⁹⁶ Miceli Sopo S, Greco M, Monaco S, et al. Matrix effect on baked milk tolerance in children with IgE cow milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2016;44:517-23.
- ⁹⁷ Miceli Sopo S, Greco M, Cuomo B, et al. Matrix effect on baked egg tolerance in children with IgE mediated hen's egg allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:465-70.
- ⁹⁸ Miceli Sopo S, Buonsenso D, Monaco S, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) and well cooked foods: a working hypothesis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013;41:346-8.
- ⁹⁹ Gushken AKF, Castro APM, Yonamineb GH, et al. Double-blind, placebo-controlled food challenges in Brazilian children: adaptation to clinical practice. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013;41:94-101.
- ¹⁰⁰ Caffarelli C, Ricò S, Rinaldi L, et al. Blood pressure monitoring in children undergoing food challenge: association with anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:280-7.
- ¹⁰¹ Rance F, Dutau G. Labial food challenge in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:41-4.
- ¹⁰² www.allergy.org.au
- ¹⁰³ Cochrane SA, Salt LJ, Wantling E, et al. Development of a standardized low-dose double-blind placebo-controlled challenge vehicle for the EuroPrevall project. *Allergy* 2012;67:107-13.

- 104 Torr T, Gaughan M, Roberts G, et al. Food challenges: a review and audit. *Paediatr Nurs* 2002;14:30-4.
- 105 Ludman S, Wassenberg J, Du Toit G, et al. Paediatric oral peanut challenges: a comparison of practice in London and Western Switzerland. *Allergy* 2013;68:539-41.
- 106 Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med* 2015;372:803-13.
- 107 Feeney M, Marrs Tom, Lack G, et al. Oral food challenges: the design must reflect the clinical question. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15:51.
- 108 Blumchen K, Ulbricht H, Staden U, et al. Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:83-91.
- 109 Blumchen K, Beder A, Beschoner J, et al. Modified oral food challenge used with sensitization biomarkers provides more real-life clinical thresholds for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:390-8.
- 110 Leonard SA, Nowak-Wegrzyn A. Manifestations, diagnosis, and management of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Ann* 2013;42:135-40.
- 111 Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:149-56.
- 112 Miceli Sopo S, Bersani G, Cerchiara G, et al. Oral food challenge with a mixture of 'at risk' foods in children with FPIES. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:874-6.
- 113 Winberg A, Nordström L, Strinnholm Å, et al. New validated recipes for double-blind placebo-controlled low-dose food challenges. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:282-7.
- 114 James JM, Eigenman PA, Sampson HA, et al. Airway reactivity changes in asthmatic patients undergoing blinded food challenges. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:597-603.
- 115 Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods-position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004;59:690-7.
- 116 Niggemann B. When is an oral food challenge positive? *Allergy* 2010;65:2-6.
- 117 van Erp FC, Knulst AC, Meijer Y, et al. Standardized food challenges are subject to variability in interpretation of clinical symptoms. *Clin Transl Allergy* 2014;4:43.
- 118 Saps M, Di Lorenzo C. Interobserver and intraobserver reliability of the Rome II criteria in children. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2079-82.
- 119 Baker KM, Brand DA, Hen J. Classifying asthma: disagreement among specialists. *Chest* 2003;124:2156-63.
- 120 Niggemann B, Beyer K. Pitfalls in doubleblind, placebo-controlled oral food challenges. *Allergy* 2007;62:729-32.
- 121 Caffarelli C, Terzi V, Perrone F, et al. Food related, exercise induce anaphylaxis. *Arch Dis Child* 1996;75:141-4.
- 122 Fiocchi A, Mirri GP, Santini I, et al. Exercise-induce anaphylaxis after food contaminant ingestion in double-blinded, placebo-controlled, food-exercise challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:424-5.
- 123 Aihara M, Miyazawa M, Osuna H, et al. Food-dependent exercise-induce anaphylaxis: influence of concurrent aspirin administration on skin testing and provocation. *Br J Dermatol* 2002;146:466-72.
- 124 Harada S, Horikawa T, Ashida M, et al. Aspirin enhances the induction of type I allergic symptoms when combined with food and exercise in patients with food-dependent exercise-induce anaphylaxis. *Br J Dermatol* 2001;145:336-9.
- 125 Powell GK. Enterocolitis in low-birth-weight infants associated with milk and soy protein intolerance. *J Pediatr* 1976;88:840-4.
- 126 Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food-protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr* 1998;133:214-9.
- 127 Ruffner MA, Ruymann K, Barni S, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome: insights from review of a large referral population. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:343-9.
- 128 Mehr S, Kakakios A, Frith K, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. *Pediatrics* 2009;123:459-64.
- 129 Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, et al. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-scale, prospective population-based 1429 study. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:647-53.
- 130 Sopo SM, Giorgio V, Dello Iacono I, et al. A multicentre retrospective study of 66 Italian children with food protein-induced enterocolitis syndrome: different management for different phenotypes. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1257-65.
- 131 Fernandes BN, Boyle RJ, Gore C, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome can occur in adults. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1199-200.
- 132 Hwang JB, Sohn SM, Kim AS. Prospective follow-up oral food challenge in food protein-induced enterocolitis syndrome. *Arch Dis Child* 2009;94:425-8.
- 133 Serafini S, Bergmann MM, Nowak-Wegrzyn A, et al. A case of food protein-induced enterocolitis syndrome to mushrooms challenging currently used diagnostic criteria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:135-7.
- 134 Caubet JM FL, Sickles L, Järvinen KM, et al. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol* 2014.
- 135 Ruiz-García M, Díez CE, García SS, et al. Diagnosis and natural history of food protein-induced enterocolitis syndrome in children from a tertiary hospital in central Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24:354-6.
- 136 Ludman S, Harmon M, Whiting D, et al. Clinical presentation and referral characteristics of food protein-induced enterocolitis syndrome in the United Kingdom. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:290-4.
- 137 Atherton DJ, Sewell M, Soothill JF, et al. A double-blind controlled crossover trial of an antigen-avoidance diet in atopic eczema. *Lancet* 1978;1:401-3.
- 138 Niggemann B, Sielaff B, Beyer K, et al. Outcome of double-blind, placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1999;29:91-6.
- 139 Breuer K, Hetatizadeh A, Wulf A, et al. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2004;34:817-24.

- ¹⁴⁰ Lack G, Fox D, Northstone K, et al. Avon longitudinal study of parents and children study team. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med* 2003;348:977-85.
- ¹⁴¹ Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ, et al. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:661-7.
- ¹⁴² Brough HA, Liu AH, Sicherer S, et al. Atopic dermatitis increases the effect of exposure to peanut antigen in dust on peanut sensitization and likely peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:164-70.
- ¹⁴³ Flohr C, Perkin M, Logan K, et al. Atopic dermatitis and disease severity are the main risk factors for food sensitization in exclusively breastfed infants. *J Invest Dermatol* 2014;134:345-50.
- ¹⁴⁴ Schneider L, Tilles S, Lio P, et al. Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:295-9, e1-27.
- ¹⁴⁵ Sidbury R, Tom WL, Bergman JN, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:1218-33.
- ¹⁴⁶ Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, et al. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy* 2007;62:723-8.
- ¹⁴⁷ Muraro A, Roberts G, Clark A, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy* 2007;62:857-71.
- ¹⁴⁸ Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, et al. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:569-74.
- ¹⁴⁹ Vetander M, Helander D, Lindquist C, et al. Classification of anaphylaxis and utility of the EAACI Task force position paper on anaphylaxis in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:369-73.
- ¹⁵⁰ Niggemann B, Beyer K. Time for a new grading system for allergic reactions? *Allergy* 2016;71:135-6.
- ¹⁵¹ Cox LS, Sanchez-Borges M, Lockey RF. World Allergy Organization Systemic Allergic Reaction Grading System: is a modification needed? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:58-62.
- ¹⁵² Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S161-81.
- ¹⁵³ Sidhu N, Jones S, Perry T, et al. Evaluation of anaphylaxis management in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2016;32:508-13.
- ¹⁵⁴ Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, et al. Anaphylaxis - a practice parameter update 2015. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;115:341-84.
- ¹⁵⁵ Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69:1026-45.
- ¹⁵⁶ Simons ER, Arduaso LRF, Bilò B, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:587-93.
- ¹⁵⁷ Sicherer SH, Simons FER, AAP Section on Allergy and Immunology. Epinephrine for first aid management of anaphylaxis. *Pediatrics* 2017;130:e20164006.
- ¹⁵⁸ Simons FE, Sampson HA. Anaphylaxis: unique aspects of clinical diagnosis and management in infants (birth to age 2 years). *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1125-31.
- ¹⁵⁹ Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: clinical perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:45.
- ¹⁶⁰ Holbrook T, Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, et al. Use of ondansetron for food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1219-20.
- ¹⁶¹ Sopo SM BA, Greco M, Monaco S. Ondansetron for food protein-induced enterocolitis syndrome. *Int Arch Allergy Immunol* 2014;164:137-9.
- ¹⁶² Freedman SB, Ulerik E, Rumantir M, et al. Ondansetron and the risk of cardiac arrhythmias: a systematic review and postmarketing analysis. *Ann Emerg Med* 2014;64:19-25.
- ¹⁶³ Niggemann B, Lange L, Finger A, et al. Accurate oral food challenge requires a cumulative dose on a subsequent day. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:261-3.
- ¹⁶⁴ Chapman JA, Bernstein L, Lee RE, et al. Food allergy: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:s1-68.
- ¹⁶⁵ Sicherer SH, Bock SA. An expanding evidence base provides food for thought to avoid indigestion in managing difficult dilemmas in food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1419-22.
- ¹⁶⁶ Yu W, Freeland DMH, Nadeau KC. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nature Review Immunol* 2016;16: 751-65.
- ¹⁶⁷ Lemon Mulè H, Sampson HA, Sicherer SH, et al. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:977-83.
- ¹⁶⁸ Leonard SA, Sampson HA, Sicherer SH, et al. Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:473-80.
- ¹⁶⁹ Urisu A, Ebisawa M, Ito K, et al. Japanese Guideline for food allergy 2014. *Allergology International* 2014;63:399-419.
- ¹⁷⁰ Turner PJ, Baumert JL, Beyer K, et al. Can we identify patients at risk of life-threatening allergic reactions to food? *Allergy* 2016;71:1241-55.
- ¹⁷¹ Wolbing F, Fischer J, Koberle M, et al. About the role and underlying mechanisms of cofactors in anaphylaxis. *Allergy* 2013;68:1085-92.

Finito di stampare nel mese di marzo 2018
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinimedicina.it

