



SIAIP

anno XXXIV numero 03 | 2020

RIVISTA DI Immunologia e Allergologia Pediatria

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI ALLERGOLOGIA E IMMUNOLOGIA PEDIATRICA



Percorso
Formativo
ECM FAD
10.5 crediti

In questo numero

EDITORIALE

DOCUMENTI DALLE NOSTRE COMMISSIONI

I GIOVANI CI INSEGNANO

IL CASO DEL MESE

LETTERATURA IN PILLOLE

PERCORSO FORMATIVO ECM FAD

Le sindromi da attivazione mastocitaria

PACINI
EDITORE
MEDICINA

www.riaponline.it



SIAIP

anno XXXIV numero 03 | 2020

RIVISTA DI Immunologia e Allergologia Pediatria

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI ALLERGOLOGIA E IMMUNOLOGIA PEDIATRICA

Percorso
Formativo
ECM FAD
10.5 crediti

Co-Direttori

Marzia Duse
Giampaolo Ricci

COMITATO DI REDAZIONE

Responsabili coordinamento

Elena Galli (Roma)
Giuseppe Pingitore (Roma)

Componenti

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

CONSIGLIO DIRETTIVO SIAIP

Presidente

Gian Luigi Marseglia

Past President

Marzia Duse

Vice Presidente

Michele Miraglia Del Giudice

Segretario

Amelia Licari

Tesoriere

Fabio Cardinale

Consiglieri

Carlo Caffarelli, Claudio Cravidi,
Mauro Calvani, Alberto Martelli

Revisori dei conti

Elena Chiappini, Sara Manti

* Infermiere pediatrico

Edizione

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

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

Divisione Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli

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

Fabio Poponcini

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

Alessandra Crosato

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

Manuela Mori

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

Redazione

Lisa Andreazzi

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

Grafica e impaginazione

Massimo Arcidiacono

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

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

PACINI
EDITORE
MEDICINA

www.riaponline.it

1 EDITORIALE*M. Duse, G. Ricci***DOCUMENTI DALLE NOSTRE COMMISSIONI****2 La Drug Induced Enterocolitis Syndrome (DIES): una nuova sindrome da conoscere***A cura della Commissione Malattie Allergiche e Rare della SIAIP**E. Novembre, F. Mori, S. Barni, M. Giovannini, F. Saretta, R. Castagnoli, S. Arasi, C. Mastrorilli, L. Pecoraro, L. Liotti, L. Caminiti***I GIOVANI CI INSEGNANO****7 Diciotto mesi di novità della letteratura sull'asma in età pediatrica***L. Pecoraro***IL CASO DEL MESE****10 Un'anafilassi "sorprendente"***G. Rossi, G. Palazzi, B. Guidi***LETTERATURA IN PILLOLE****13 A cura della Commissione Farmaci della SIAIP****A multicenter retrospective study on hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children: a report from the European Network on Drug Allergy (ENDA) Group***F. Mori, M. Atanaskovic-Markovic, N. Blanca-Lopez, et al.***INSERTO****Percorso Formativo ECM FAD****I Le sindromi da attivazione mastocitaria***A cura della Commissione Diagnostica della SIAIP**D. Caimmi, S. Barni, C. Mastrorilli, S. Arasi, F. Chiera, P. Comberiat, U. Pelosi, F. Paravati***LETTERATURA IN PILLOLE****15 A cura della Commissione Allergie Alimentari della SIAIP****The severity of reaction after food challenges depends on the indication: a prospective multicenter study***T. Itazawa, Y. Adachi, Y. Takahashi, et al.***16 A cura della Commissione Dermatite Atopica della SIAIP****Mechanical skin injury promotes food anaphylaxis by driving intestinal mast cell expansion***J.-M. Leyva-Castillo, C. Galand, C. Kam, et al.***Scratching beneath the surface: linking skin pathology with food allergy***M. Cherrier, N. Cerf-Bensussan***DOCUMENTI DALLE NOSTRE COMMISSIONI****19 Diagnosi differenziale dell'orticaria acuta del bambino***A cura della Commissione Orticaria della SIAIP**D. Minasi, S. Manti, F. Chiera, A. Licari*

Editoriale

Marzia Duse
Giampaolo Ricci

Anche questo numero 3 della RIAP è – come tradizione – imperniato sull’articolo oggetto di FAD, frutto del lavoro della Commissione Diagnostica della SIAIP, coordinata da Franco Paravati. Il corposo lavoro tratta delle “sindromi da attivazione mastocitaria”. La sindrome da attivazione dei mastociti è una condizione immunologica in cui i mastociti rilasciano in modo inappropriato ed eccessivo mediatori chimici, causando una serie di sintomi gravi e ricorrenti, vere e proprie reazioni anafilattiche ripetute. A differenza della mastocitosi, in cui i pazienti presentano livelli elevati di mastociti, i pazienti con sindromi da attivazione mastocitaria hanno un numero normale di queste cellule, il che rende più difficile individuare la sindrome e dobbiamo tenerla presente e conoscerla bene per poterla sospettare. Il dato di laboratorio più semplice che ci può orientare verso questa sindrome è il dosaggio della tripstasi sierica basale: se superiore a 20 ng/ml, può essere molto suggestivo in assenza di neoplasia ematologica. Nell’articolo sono ben dettagliati i criteri clinici per la diagnosi; in particolare vi ritroviamo quelli che la *World Health Organization* propone utili a differenziare questa sindrome dalla mastocitosi sistemica.

A testimoniare quanto le nostre Commissioni siano attive e vitali, anche la Commissione Malattie Allergiche e Rare, coordinata da Elio

Novembre ci propone un utile approfondimento su una rara sindrome allergologica descritta nel 2014: la *Drug Induced Enterocolitis Syndrome*. Si tratta di un quadro clinico simile alla più nota *Food Induced Enterocolitis Syndrome*, ma l’agente eziologico non è un alimento, bensì un farmaco (il più delle volte amoxicillina o amoxicillina/acido clavulanico). La patogenesi non è nota, ma è ipotizzabile che metaboliti del farmaco o complessi farmaco-proteine possano danneggiare l’epitelio gastrointestinale o direttamente o con meccanismo immuno-mediato. Per la diagnosi ci vengono illustrati criteri maggiori e minori: teniamoli presenti quando ci troviamo di fronte a sintomi gastrointestinali non altrimenti spiegabili in soggetti che hanno assunto farmaci.

Non solo. La Commissione Orticaria, coordinata da Mimmo Minasi, ci presenta un aggiornamento esemplare sulla diagnosi differenziale dell’orticaria acuta del bambino, un documento davvero utile e che ha pochi esempi in letteratura. In realtà prendendo spunto dalle diagnosi differenziali, troviamo un’ampia e approfondita descrizione di molte patologie cutanee che possono avere aspetti clinici confondenti con quadri di orticaria acuta persistente. È in pratica un prezioso *vademecum* che possiamo utilizzare quando ci troviamo di fronte a malattie

della pelle insorte improvvisamente che non corrispondono alle caratteristiche di una “comune” orticaria.

Ci preme infine segnalare l’articolo di Luca Pecoraro, bravissimo *Junior Member*, che ha rivisto e commentato le ultime novità sull’asma in “Diciotto mesi di novità della letteratura sull’asma in età pediatrica”. È stato davvero abile a sintetizzare i due aspetti più rilevanti emersi anche dalle recenti linee guida GINA: la mancanza di adeguatezza – sia nell’adulto che nel adolescente a partire da 12 anni – di una terapia inalatoria basata sull’utilizzo esclusivo dei broncodilatatori a rapida durata di azione come strumento efficace di controllo dell’asma lieve. Il secondo aspetto è il richiamo a considerare l’asma come una malattia con diversi fenotipi che devono essere considerati nella gestione della terapia, specie in presenza di quadri gravi.

Infine – come di consueto – oltre ad augurare a tutti voi una buona lettura, vogliamo approfittare del momento in cui esce questo numero, per unire la nostra voce a quella ministeriale e sollecitare tutti non solo a effettuare la vaccinazione antinfluenzale, ma anche a stimolare tutti i pazienti, in particolare quelli asmatici a eseguirla il più presto possibile, anche in considerazione del fatto che in questo periodo l’infezione da COVID-19 sta riemergendo.

Un caro saluto a tutti.

La Drug Induced Enterocolitis Syndrome (DIES): una nuova sindrome da conoscere

A cura della Commissione Malattie Allergiche e Rare della SIAIP

Elio Novembre¹ (coordinatore), Francesca Mori¹, Simona Barni¹, Mattia Giovannini¹, Francesca Saretta², Riccardo Castagnoli³, Stefania Arasi⁴, Carla Mastrorilli^{5,6}, Luca Pecoraro^{7,8}, Lucia Liotti⁹, Lucia Caminiti¹⁰

¹SODc Allergologia, Dipartimento di Pediatria, Ospedale Pediatrico Universitario Meyer, Firenze; ² SC Pediatria, Ospedale Latisana-Palmanova, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale; ³ Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ⁴ Unità di Ricerca in Medicina Predittiva e Preventiva, Area di Ricerca Malattie Sistemiche e Multifattoriali, Unità di Allergologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma; ⁵ UO Pediatria e Pronto Soccorso, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consortoriale Policlinico, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari; ⁶ Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Parma; ⁷ Clinica Pediatrica, ASST Mantova; ⁸ Dipartimento di Medicina, Università di Verona, Policlinico GB Rossi; ⁹ UOC Pediatria, Ospedale Civile Senigallia; ¹⁰ Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva "Gaetano Barresi", UOS di Allergologia Pediatrica, UOC di Pediatria, AOU Policlinico Gaetano Martino, Messina

ABSTRACT

La Drug Induced Enterocolitis Syndrome (DIES) è una rara sindrome allergologica descritta nel 2014 che ha ricevuto negli ultimi anni diverse conferme in Letteratura. La sintomatologia è simile a quella della più nota Food Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES), ma l'agente eziologico risulta essere un farmaco (il più delle volte amoxicillina o amoxicillina/acido clavulanico) invece di un alimento. Anche per questa sindrome sono stati proposti criteri maggiori e minori per la diagnosi, ed è stata riportata una buona risposta alla terapia con ondansetron. La patogenesi non è nota, ma è possibile che metaboliti reattivi del farmaco o complessi farmaco-proteine possano direttamente o per una reazione immunologica danneggiare l'epitelio gastrointestinale.

PAROLE CHIAVE: Drug Induced Enterocolitis Syndrome (DIES), Food Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES), amoxicillina

In campo allergologico vi sono alcune malattie certamente molto frequenti, come la rinite allergica e l'asma bronchiale, interessanti, rispettivamente, circa il 20% e il 10% della popolazione. Altre patologie allergologiche sono invece meno diffuse, come l'allergia alimentare (circa 1-4% della popolazione¹).

Altre patologie prettamente allergiche possono essere considerate malattie rare (MR) come definite dal Ministero della Salute. Il Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016 del Ministero della Salute recita infatti: "In base ad una definizione adottata in ambito comunitario, le malattie rare (MR), hanno una prevalenza nella popolazione inferiore a 5 casi ogni 10.000 abitanti. Si tratta di patologie eterogenee, accomunate da problematiche assistenziali simili, che necessitano di essere affrontate globalmente e che richiedono una particolare e specifica tutela, per le difficoltà

Documenti dalle
nostre Commissioni

CORRISPONDENZA

Elio Novembre
elio.novembre@unifi.it

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

Come citare questo articolo: Novembre E, Mori F, Barni S, et al. La Drug Induced Enterocolitis Syndrome (DIES): una nuova sindrome da conoscere. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2020;34(03):2-6.

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

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

diagnostiche, la gravità clinica, il decorso cronico, gli esiti invalidanti e l'onerosità del trattamento. Le MR costituiscono un problema di sanità pubblica per l'impatto numerico sulla popolazione. Secondo una stima dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) rappresentano il 10% delle patologie umane note. Si stima che il 6-8% della popolazione europea, complessivamente 27-36 milioni di cittadini, sia affetto da una MR. L'OMS ha calcolato l'esistenza di circa 6000 entità nosologiche, ma si tratta probabilmente di una stima riduttiva e, di fatto, l'Unione Europea (UE) calcola il loro numero in circa 8000, compresi i sinonimi. Nel 2012 sono circa 6000 le entità nosologiche codificate da Orphanet, di cui la metà correlabili all'elenco delle MR già previsto dal D.M. 279/2001".

La rarità di una particolare malattia allergica, oltre che alla necessità di opportuna conoscenza e divulgazione nella classe medica per un adeguato riconoscimento, richiede una particolare e appropriata gestione territoriale che deve tener conto della estensione e delle peculiarità geografiche della regione e del numero e della ubicazione dei Centri Allergologici Pediatrici in grado di eseguire una adeguata diagnosi e terapia.

In Orphanet sono già annoverate patologie di interesse allergologico particolari tra le quali alcune reazioni tardive ai farmaci come le *Severe Cutaneous Adverse Reactions* (SCARs), le gastroenteropatie eosinofile (EGIDs), la Cheratocongiuntivite primaverile o Vernal e alcune sindromi (sindrome di Heiner e sindrome di Netherton), mentre alcune patologie particolari come la sindrome di Kounis e la *Drug Induced Enterocolitis Syndrome* (DIES), di recente acquisizione, meritano un'attenta analisi per una loro divulgazione e riconoscimento.

LA DRUG INDUCED ENTEROCOLITIS SYNDROME (DIES)

Nel 2013, nel corso della normale attività della Struttura di Allergologia dell'Ospedale Meyer di Firenze, fu valutata una bambina di 6 anni con storia di vomito 1-2 ore dopo la assunzione di amoxicillina sciroppo e pregressa orticaria all'età di 1 anno dopo ingestione di cefixime. La visita allergologica con test cutanei ed in vitro per sospetta reazione da ipersensibilità ad antibiotici beta-lattamici risultò negativa². Fu pertanto eseguito un challenge con amoxicillina e dopo due ore dall'ultima dose di farmaco la bambina presentò vomito profuso, diarrea, pallore e letargia. Furono pertanto rilevati parametri vitali: pressione arteriosa 85/60 mmHg, frequenza cardiaca 120 bpm, frequenza respiratoria 45 rpm. La bambina fu immediatamente trattata con idrocortisone per via endovenosa e infusione di soluzione fisiologica e successivamente ricoverata presso il Dipartimento Emergenza Urgenza per il perdurare delle manifestazioni cliniche. In tale sede le fu praticata un'ulteriore dose di idrocortisone per via endovenosa e continuata la terapia con soluzione fisiologica. Il vomito e la letargia continuarono nelle seguenti 2 ore con progressivo miglioramento e completo recupero nelle ore successive. Gli esami ematici effettuati dopo 3 ore dalla assunzione dell'amoxicillina evidenziarono solo leucocitosi neutrofila (20480 globuli bianchi con 82,3% di neutrofili) e un lieve aumento della metaemoglobinemia (1,1%; v.n. 0,2-0,6%).

Le manifestazioni cliniche e gli esami ematici erano compatibili con quelle indicate a quel tempo per la diagnosi di FPIES³. Pertanto, per analogia con quest'ultima, quando il caso clinico è stato poi pubblicato nel 2014, è stato coniato il termine di *Drug Induced Enterocolitis Syndrome* (DIES)⁴.

Per 3 anni non si è avuta alcuna conferma di questa sindrome, poi, nel 2017, è stato descritto un altro caso pediatrico da amoxicillina in Spagna⁵ e nello stesso paese è stato descritto un primo caso nell'adulto causato da amoxicillina-clavulanato⁶. La definizione di DIES è stata quindi accettata. Nel 2019 un gruppo olandese ha pubblicato un quarto caso di DIES da amoxicillina in un bambino di 4 anni, sottolineando come questa sindrome rappresenti un'entità clinica meritevole di maggior consapevolezza e proponendo dei criteri specifici per la diagnosi in analogia a quelli utilizzati per la FPIES⁷. I criteri mutuano quelli concordati nella *Consensus* del 2017⁸ per la diagnosi, sostituendo semplicemente farmaco ad alimento nel criterio 1 e 2 (Tab. I). Il vomito da 1 a 4 ore dopo l'ingestione dell'alimento sospetto e in assenza dei classici sintomi di allergia respiratoria o cutanea è sempre considerato il criterio maggiore senza il quale non si può fare diagnosi di FPIES⁸. È curioso notare come questa caratteristica così marcata di una reazione prevalentemente gastrica non si rifletta anche nel nome della sindrome, che potrebbe a buona ragione essere di gastro-enterocolite e non solo enterocolite.

In realtà è vero che i criteri diagnostici per una possibile diagnosi di

TABELLA I. Criteri diagnostici proposti per la diagnosi di DIES: sono necessari il criterio maggiore e almeno 3 minori. Nei pazienti con un singolo episodio è necessario un challenge di conferma (da Von Thuijl et al.⁷, Nowak-Wegrzyn et al.⁸, mod.).

Criteri maggiori	Criteri minori
Vomito da 1 a 4 ore dopo l'ingestione del farmaco sospetto e in assenza dei classici sintomi di allergia respiratoria o cutanea	1) Un secondo episodio di vomito ripetuto dopo ingestione dello stesso farmaco
	2) Episodio di vomito ripetuto 1-4 ore dopo ingestione di un farmaco diverso
	3) Estrema letargia
	4) Marcato pallore
	5) Necessità di una visita presso un Dipartimento di Emergenza
	6) Necessità di supporto di fluidi per via endovenosa
	7) Diarrea nelle 24 ore (di solito dopo 5-10 ore) successive alla assunzione del farmaco
	8) Ipotensione
	9) Ipotermia

TABELLA II. Caratteristiche cliniche dei soggetti con DIES dopo test di provocazione orale (TPO) con il farmaco indice riportate in letteratura.

Studio	Età del paziente (aa)	Farmaco (TPO)	Latenza (ore)	Manifestazioni cliniche	Trattamento	Esami ematici	Tolleranza
Novembre 2014 ⁴	6	AMX	2	V-P-D-L	I-SF	Leucocitosi Aumento MethHb	
Infante 2017 ⁵	3	AMX	4	V-DA-D	I-SF	Leucocitosi	Penicillina V
García Rodríguez 2017 ⁶	60	AMX/AC	2	V-DA-Ip-C	I-A-SF-O	Leucocitosi	
Von Thujil 2019 ⁷	4	AMX	1e 1/2	DA-V-P-L	A-Ant-O-I	Leucocitosi Trombocitosi	
Worcel 2019 ⁹	10	AMX	3	V-P-L-DA-D	Ant-Pr	n.r.	Penicillina V, cefopdxime
Freundt Serpa 2020 ¹⁰	18	AMX/AC	2 e 1/2	DA-N-V-D	SF-R-O-I-L	Esami ematici non eseguiti, aumento ECP feci dopo 24-48 ore	Penicillina V e G
Bouvette 2020 ¹¹	69	Pantoprazolo	1	N-V-D-DA	A-Ant-M-SF	Leucocitosi, aumento PA, diminuzione SatO ₂ , edema intestinale alla tomografia computerizzata	

Legenda manifestazioni cliniche: V (vomito), P (pallore), D (diarrea), L (letargia), DA (dolori addominali), Ip (ipotensione), C (confusione), N (nausea), Ve (vertigini). Legenda farmaci scatenanti: AMX (amoxicillina), AMX/AC (amoxicillina/acido clavulanico). Legenda farmaci per terapia: I (idrocortisone), SF soluzione fisiologica, O (ondansetron), A (adrenalina), Ant (antistaminici), Pr (prednisone), R (ranitidina), L (loparamide), Me (metilprednisone). n.r. non riportato

FPIES sono importanti, ma non meno importanti sono i criteri per la conferma diagnostica che spesso è necessaria dopo test di provocazione orale (TPO). Questi criteri diagnostici, oltre al solito criterio maggiore (vomito dopo 1-4 ore senza manifestazioni cliniche di allergia respiratoria o cutaneo), comprendono 6 criteri minori:

1. letargia;
2. pallore;
3. diarrea 5-10 ore dopo assunzione dell'alimento;
4. ipotensione;
5. ipotermia;
6. aumento della conta dei neutrofili > 1500/mm³ al di sopra del valore basale.

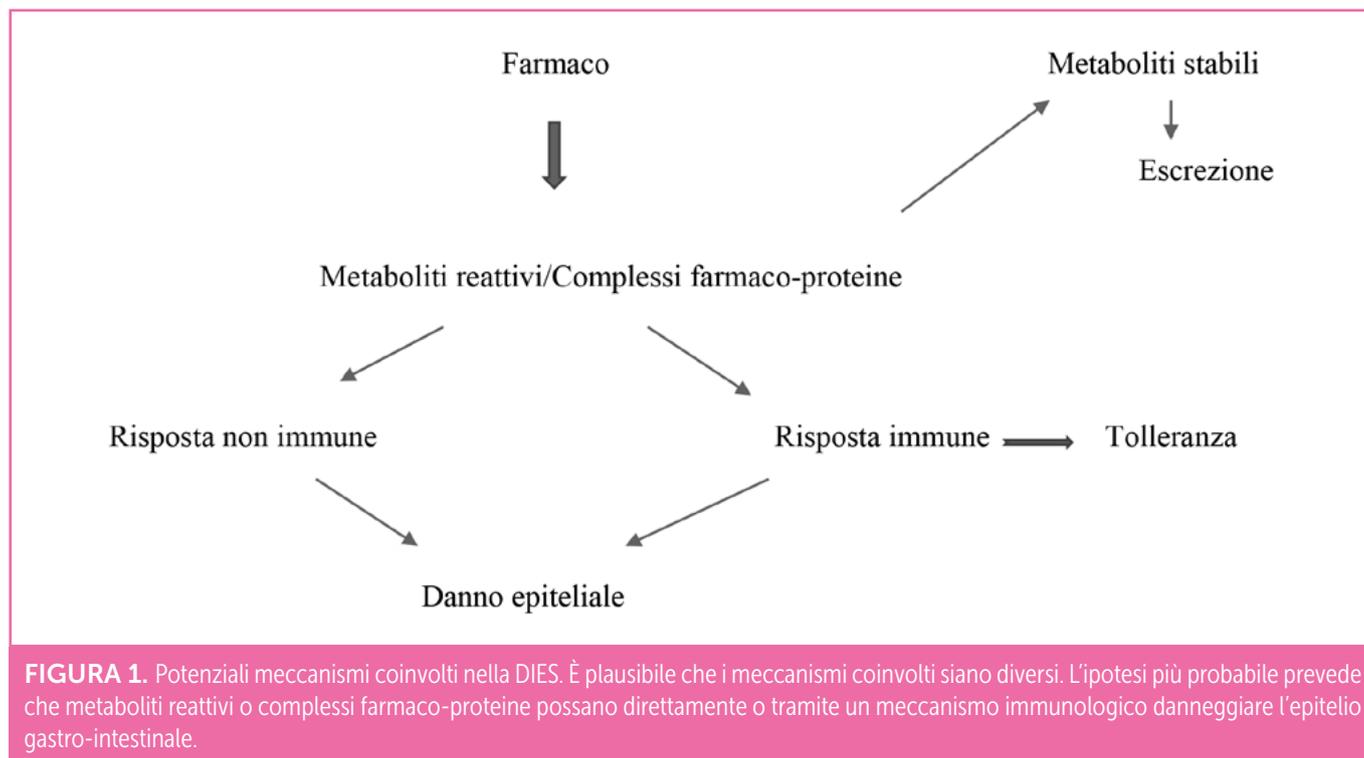
Ad oggi in tutto gli studi presenti in letteratura riportano 7 casi di DIES: 4 in età pediatrica, uno in un paziente di 18 anni e 2 in età adulta^{4-7,9-11}. Il farmaco incriminato è quasi nella totalità dei casi un antibiotico, amoxicillina o amoxicillina/acido clavulanico (Tab. II).

Sulla base dei criteri soprariportati, oltre al vomito (criterio maggiore), le manifestazioni cliniche di DIES più frequentemente riportate dopo TPO (Tab. II) sono risultate i dolori addominali (6 casi), la diarrea (5 casi) e la lipotimia (3 casi).

Una leucocitosi è stata evidenziata in tutti i casi in cui gli esami ematici sono stati eseguiti (5/5) (Tab. II). La neutrofilia è comunemente descritta anche nei casi di FPIES e può essere attribuita alla secrezione di citochine e chemochine che si verifica durante la fase infiammatoria⁸. D'altra parte è noto che anche i corticosteroidi possono aumentare i polimorfonucleati, ma dopo circa 24 ore¹² e non dopo 2-6 ore come si verifica durante la FPIES e la DIES. In alcuni altri casi è stato riportata anche una trombocitosi e un aumento della metaemoglobinemia. Questi esami non sono specifici, ma come nel caso della FPIES possono supportare la diagnosi¹³.

In tre studi^{5,9,10} è stata confermata una tolleranza alla fenossipenicillina (penicillina V) suggerendo come responsabile della reazione la catena laterale e non l'anello beta-lattamico dell'antibiotico. In un altro caso di reazione a amoxicillina è stata testata anche una cefalosporina (cefopodoxime) senza reazioni⁹, indicando una mancanza di cross reazione con tale farmaco.

Come è noto, mentre la FPIES è ben documentata in letteratura, solo pochi casi di DIES sono stati descritti ad oggi e solo negli ultimi anni e nella quasi totalità dei casi dopo antibiotico, amoxicillina o amoxicillina/acido clavulanico. È noto che gli antibiotici, e in par-



icolare l'amoxicillina, possono causare sintomi gastrointestinali come nausea e diarrea, considerati come effetti collaterali¹⁴ e, come tali, indicati nella scheda tecnica di accompagnamento del farmaco. È possibile che in molti casi nei quali si presentano queste manifestazioni cliniche l'antibiotico amoxicillina non sia stato più somministrato e preferito un altro beta-lattamico, con impossibilità di arrivare ad una diagnosi precisa. È quindi possibile che la DIES sia stata finora sottostimata.

Come la FPIES, anche la DIES sembra rispondere agli antiemetici (ondansetron) per quello che riguarda il vomito^{6,10}, mentre l'adrenalina si è dimostrata efficace nel controllo della ipotensione in alcuni casi⁶ ma non in altri⁷.

Inoltre, mentre la FPIES viene considerata una forma il più delle volte transitoria¹⁵, è difficile prevedere se la DIES sia una forma transitoria o persistente, dato che i casi descritti sono pochi e riscontrati da poco tempo. La maggioranza dei pazienti⁴ con questa sindrome è stata descritta in età pediatrica (più un paziente di 18 anni e 2 adulti) e uno solo dopo assunzione di un inibitore di pompa¹¹. La recente descrizione di questo caso rende quindi possibile che, oltre agli antibiotici, anche altre classi di farmaci di uso molto comune, specie nell'adulto, possano indurre la DIES.

In generale, da un punto di vista patogenetico la FPIES viene considerata una allergia gastrointestinale non-IgE mediata dovuta a liberazione di citochine infiammatorie indotta da alimenti¹⁶. Altri autori sottolineano invece l'importanza dell'immunità innata¹⁷. Nel caso della DIES, in cui sono coinvolti i farmaci, va considerata una più complessa

produzione di metaboliti tossici o immunogeni dopo la processazione intestinale e il metabolismo epatico¹⁸ (Fig. 1).

L'amoxicillina rappresenta la quasi totalità dei casi di DIES. Da questo farmaco derivano diverse molecole, come l'acido amoxicilloico che risulta dall'idrolisi dell'anello beta-lattamico e la dichetopiperazina che risulta dalla acetilazione intramolecolare del gruppo aminico della sua catena laterale. Queste molecole, per diventare immunogene, si devono legare a proteine sieriche, di solito la sieralbumina umana¹⁹. È possibile che qualcuna di queste molecole sia coinvolta nella reazione sia immunologica che non immunologica che porta al danno epiteliale. Anche un coinvolgimento epatico non può essere escluso, in considerazione del metabolismo epatico dell'amoxicillina e del fatto che alterazioni delle vie biliari sono state riportate in casi di FPIES²⁰. In conclusione, la DIES è una malattia allergica rara, di recente descrizione, simile alla FPIES ma scatenata da farmaci, ben individuabile da un punto di vista clinico ma ancora non chiara da un punto di vista patogenetico, che gli allergologi e in particolare i pediatri devono conoscere per una corretta diagnosi e una precisa indicazione terapeutica.

Bibliografia

- 1 Novembre E, Mori F. Epidemiologia delle malattie allergiche. In: Ugazio A, Marsiglia GL. Immunologia e allergologia pediatrica. Pisa: Pacini Editore 2019, pp. 98-103.
- 2 Blanca M, Romano A, Torres MJ, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. Allergy 2009;64:183-93.

- ³ Leonard SA, Nowak-Węgrzyn A. Clinical diagnosis and management of food protein induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2012;24:739-45.
- ⁴ Novembre E, Mori F, Barni S, et al. Drug-induced enterocolitis syndrome (DIES). *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:415-6.
- ⁵ Infante S, Zapatero L. Drug-induced enterocolitis syndrome by amoxicillin. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:105-6.
- ⁶ García Rodríguez R, Alfaya Arias T, Borja Segade J, et al. Drug-induced enterocolitis in an adult patient. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1752-3.
- ⁷ Van Thuijl AOJ, Landzaat LJ, Liem O, et al. Drug-induced enterocolitis syndrome (DIES): a clinical entity that deserves more awareness. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;122:538-9.
- ⁸ 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.e4.
- ⁹ Worcel J, Tarelho M, Baron M, et al. Drug-induced enterocolitis syndrome (DIES) in a 10-year-old girl. *Arch Pediatr* 2020;27:51-2.
- ¹⁰ Freundt Serpa NP, Sánchez-Morillas L, Jaqueti Moreno P, et al. Drug-induced enterocolitis syndrome due to amoxicillin-clavulanic acid with good tolerance to penicillin. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2020;30:301-2.
- ¹¹ Bouvette G, Verreault N, Gagnon N, et al. Drug-induced enterocolitis syndrome (DIES) with pantoprazole in an adult patient. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;4:S2213-198(20)30405-0.
- ¹² Shoenfeld Y, Gurewich Y, Gallant LA, et al. Prednisone-induced leukocytosis. Influence of dosage, method and duration of administration on the degree of leukocytosis. *Am J Med* 1981;71:773-8.
- ¹³ Caubet JC, Cianferoni A, Groetch M, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Clin Exp Allergy* 2019;49:1178-90.
- ¹⁴ Gillies M, Ranakusuma A, Hoffmann T, et al. Common harms from amoxicillin: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials for any indication. *CMAJ* 2015;187:E21-E31.
- ¹⁵ Feuille E, Nowak-Węgrzyn A. Medical algorithms: recognizing and treating food protein-induced enterocolitis syndrome. *Allergy* 2019;74:2019-22.
- ¹⁶ Nowak-Węgrzyn A, Katz Y, Mehr SS, et al. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1114-24.
- ¹⁷ Mehr S, Lee E, Hsu P, et al. Innate immune activation occurs in acute food protein-induced enterocolitis syndrome reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144:600-2.e2.
- ¹⁸ Grattagliano I, Ubaldi E, Portincasa P. Drug-induced enterocolitis: prevention and management in primary care. *J Dig Dis* 2018;19:127-35.
- ¹⁹ Ariza A, Mayorga C, Salas M, et al. The influence of the carrier molecule on amoxicillin recognition by specific IgE in patients with immediate hypersensitivity reactions 261 to betalactams. *Sci Rep* 2016;6:35113.
- ²⁰ Makita E, Kuroda S, Itabashi K, et al. Two neonatal cases of food protein-induced enterocolitis syndrome with pale stool and transient biliary dilatation. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019;2:132-67.

I giovani ci insegnano

Diciotto mesi di novità della letteratura sull'asma in età pediatrica

Luca Pecoraro

Dipartimento di Medicina, Università di Verona, Policlinico GB Rossi; Clinica Pediatrica, ASST Mantova

Negli ultimi 18 mesi la ricerca scientifica ha prodotto molteplici pubblicazioni in merito all'asma in età pediatrica. Il punto di partenza è stato rappresentato sostanzialmente da due evidenze emerse nel corso degli anni precedenti: in primo luogo, la mancanza di adeguatezza di una terapia inalatoria basata sull'utilizzo esclusivo dei broncodilatatori a rapida durata di azione (SABA, *Short Acting β_2 -agonist*) come strumento efficace di controllo dell'asma lieve^{1,2}; in secondo luogo, lo sradicamento del concetto di asma inteso come "unica entità richiedente il medesimo trattamento in tutti i pazienti", sottolineando invece la necessità di un approccio individualizzato specifico per ogni paziente³.

SABA DA SOLI: ORA E MAI PIÙ

Il report GINA 2018 (*Global Initiative on Asthma*) prevedeva l'utilizzo di una terapia inalatoria al bisogno esclusivamente con SABA nella gestione dei pazienti adolescenti e adulti affetti da asma lieve, con un buon controllo dell'asma stesso⁴. A partire dal report GINA 2019, successivamente confermato dal report GINA 2020, si è assistito ad un cambiamento di mentalità sostanziale, rappresentato dalla controindicazione all'utilizzo della terapia inalatoria esclusiva con SABA nell'asma lieve e dall'indicazione all'utilizzo degli stessi in associazione al corticosteroide inalatorio (CSI), in modo quotidiano o al bisogno^{1,2}. Un'impronta decisa a tale rivoluzione terapeutica in tale categoria di pazienti è stato determinata da due studi recentemente pubblicati sul *New England Journal of Medicine*, condotti su pazienti affetti da asma lieve e con età superiore a 12 anni, che hanno dimostrato come l'associazione CSI-formoterolo, sia in terapia di mantenimento che al bisogno, sia maggiormente efficace rispetto all'utilizzo esclusivo di SABA al bisogno^{5,6}. Infatti, nonostante l'utilizzo del semplice SABA al bisogno risolva gli episodi di riacutizzazione, allo stesso tempo, esso è correlato ad un aumentato rischio di severe riacutizzazioni e di morte correlata ad asma⁷. Al contrario, l'aggiunta di una terapia di fondo con CSI è correlata a due conseguenze: a breve termine, migliora il controllo dell'asma, riducendo il rischio di riacutizzazione di asma, aumentando il numero di giorni libero da sintomi ascrivibili ad asma e limitando l'utilizzo di corticosteroidi sistemici; a lungo termine, riduce il rischio di declino della funzionalità polmonare^{8,9}. Altresì, è noto che l'aderenza alla terapia inalatoria quotidiana con CSI possa essere molto scarsa nei pazienti affetti da asma lieve e con sintomi infrequenti, con conseguente esposizione ai rischi del trattamento con l'uso esclusivo di SABA; secondo il report GINA^{1,2}, tale evidenza rappresenta una ulteriore specifica per consigliare l'associazione CSI-formoterolo in adolescenti e adulti affetti da asma lieve^{10,11}. In ultimo, sebbene non siano stati predisposti RCT, gli ultimi report GINA hanno confermato tale indicazione terapeutica anche nei bambini affetti da asma lieve e con età 6-11 anni; nello specifico, possibili opzioni di controllo in questa fascia di età includono sia l'assunzione di CSI ogni volta che si assume un SABA al bisogno, sia la terapia inalatoria continuativa con CSI^{1,2}. In aggiunta, lo stesso studio di Beasley et al.⁶ ha dimostrato che l'efficacia della terapia al bisogno con CSI-formoterolo in adulti e adolescenti sia indipendente dal fenotipo di asma presente e dalle sue caratteristiche di base, rappresentate tra le altre da eosinofilia e livelli di FeNO (frazione di

CORRISPONDENZA

Luca Pecoraro

lucapecoraro88@gmail.com

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

Come citare questo articolo: Pecoraro L. Diciotto mesi di novità della letteratura sull'asma in età pediatrica. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2020;34(03):7-9.

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

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

ossido nitrico esalato); in altre parole, i livelli di eosinofili e di FeNO possono guidare il trattamento del paziente adolescente e adulto con sospetta diagnosi di asma, ma non possono sconsigliare l'utilizzo di CSI in tale categoria di pazienti. In conclusione, a nessun paziente affetto da asma è più consentito assumere SABA in modo esclusivo; è sempre mandatoria l'associazione con un CSI^{1,2}.

AD OGNI PAZIENTE IL SUO FENOTIPO DI ASMA

Il concetto di asma inteso come "unica entità richiedente il medesimo trattamento in tutti i pazienti" è stato recentemente superato a causa delle molteplici evidenze che hanno dimostrato come l'asma sia una patologia eterogenea, che si manifesta con la medesima espressività clinica, ma avente connotati fisiopatologici differenti, sulla base dei quali è necessario un approccio terapeutico personalizzato per ogni specifico paziente³. Nello specifico, il fenotipo infiammatorio del paziente affetto da asma può essere di tipo 2 e di non-tipo 2: il primo è spesso caratterizzato dalla presenza di eosinofili o aumento dei livelli di FeNO, con la possibile contestuale presenza di sensibilizzazione di tipo allergico; al contrario, il secondo è solitamente caratterizzato dalla presenza di neutrofili^{3,12}. Nell'ambito dell'asma, soprattutto nella forma di "asma severo", lo scopo della terapia individualizzata è fondato sull'utilizzo di farmaci aggiuntivi, tra cui i biologici, che abbiano come target le molecole implicate nello specifico fenotipo infiammatorio presente. La maggior parte degli studi si è concentrata su farmaci mirati verso il fenotipo infiammatorio di tipo 2: in età pediatrica, ai già noti omalizumab e mepolizumab, si è aggiunto recentemente il dupilumab^{1,2}. Nello specifico, i primi due farmaci biologici sono approvati a partire dai 6 anni di età; invece, il dupilumab è approvato a partire dai 12 anni di età^{1,2}. Al contrario, attualmente, non sono disponibili opzioni biologiche per l'asma grave non-tipo 2^{1,2}. Tale tipo di asma è spesso associato ad uno scarso controllo e all'assenza di una risposta a breve termine all'utilizzo di CSI^{1,2}. Uno studio prospettico in doppio cieco, condotto da Lazarus et al nel 2019, ha dato ulteriore supporto a questa evidenza in soggetti affetti da asma persistente moderato, con età superiore a 12 anni, classificati in base al fenotipo di asma (tipo 2 e non-tipo 2). Nello specifico, i soggetti con fenotipo non-tipo 2 non hanno mostrato miglioramento del controllo dell'asma in seguito a terapia con mometasone, a differenza dei soggetti con fenotipo tipo 2 che hanno mostrato una risposta significativa al trattamento con mometasone rispetto ai soggetti trattati con placebo¹³. Un ulteriore fenotipo di asma, classificabile come un particolare fenotipo non-tipo 2, è rappresentato dall'asma associato ad obesità^{1,2}. Nei pazienti obesi l'asma risulta di difficile controllo per molteplici motivazioni: la presenza di un fenotipo infiammatorio non-tipo 2, la presenza di comorbidità associate, come la malattia da reflusso gastroesofageo e la sindrome da apnee ostruttive del sonno, e la sussistenza di fattori meccanici legati alla presenza di grasso addominale e scarsa compliance della parete toracica, e la frequente presenza di dispnea dovuta alla mancanza di allenamento^{1,2}. Contestualmente, la diagnosi

di asma nei soggetti obesi è altrettanto difficile, con la conseguente attitudine a sovrastimare la diagnosi di asma in tali pazienti¹⁴. Lenferink et al. hanno approfondito tale aspetto tramite uno studio retrospettivo compiuto su 338 pazienti, dai 4 ai 18 anni di età: il 93% di tali soggetti ha ricevuto nel corso della vita almeno un trattamento mirato alla terapia dell'asma; in merito a questa sottopopolazione, il 27% ha ricevuto un trattamento inappropriato, in quanto non sussistevano i criteri sufficienti per la diagnosi di asma¹⁴. Allo stesso tempo, non bisogna sottovalutare il fattore "obesità" sia come fattore di scarso controllo di asma che come fattore di rischio per il successivo sviluppo di asma in età pediatrica: una recente metanalisi, condotta su soggetti affetti da sovrappeso o obesità in età pediatrica, ha dimostrato come tale categoria di soggetti sia significativamente a maggior rischio di sviluppo di asma in età pediatrica. All'interno di questa sottopopolazione, i soggetti obesi hanno maggior rischio di sviluppare asma in età pediatrica rispetto ai soggetti affetti da sovrappeso. Infine, tali correlazioni sono maggiormente significative nel sesso femminile rispetto al sesso maschile¹⁵.

ATTENZIONE AL MONTELUKAST

Nell'ambito della terapia dell'asma in età pediatrica, il documento GINA^{1,2} riporta che gli antagonisti recettoriali dei leucotrieni (LTRA) sono meno efficaci di CSI, specialmente nel ridurre le riacutizzazioni. Essi possono essere appropriati sia nel trattamento iniziale di controllo per quei pazienti che non riescono o non vogliono usare gli CSI, per i pazienti che hanno effetti collaterali intollerabili dall'uso di CSI o per i pazienti con concomitante rinite allergica che come terapia aggiuntiva nei pazienti affetti da asma persistente di lieve/moderata entità che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e nei quali gli agonisti β -adrenergici a breve durata d'azione assunti "al bisogno" forniscono un controllo clinico inadeguato dell'asma. Nel momento in cui il pediatra allergologo prescrive il montelukast, deve valutare il rapporto rischio/beneficio; è infatti emerso recentemente un warning da parte dell'ente governativo *Food And Drug Administration* (FDA), che pone l'attenzione sul rischio di eventi avversi di tipo neuropsichiatrico infantile in modo contestuale alla sua assunzione¹⁶.

LE PROSPETTIVE PER IL FUTURO

La letteratura degli ultimi 18 mesi ha gettato le basi per l'attuazione di interventi comportamentali e terapeutici finalizzati a modificare il decorso dei pazienti affetti da asma in età pediatrica. Oltre alle novità inerenti i farmaci biologici, ha assunto valenza significativa l'avanzamento delle conoscenze in merito all'intervento sui fattori di rischio legati al successivo sviluppo di asma nelle diverse fasi della vita del paziente in età pediatrica. Mediante l'utilizzo di un modello murino, uno studio di Alhasan et al ha dimostrato come un primo fattore di rischio possa insorgere durante la gravidanza: nello specifico, il rischio di sviluppo di asma risulta legato all'utilizzo di antibiotici durante la gestazione in

modo dose-dipendente¹⁷. Nell'ambito dei primi mesi di vita del lattante, Kirjavainen et al ha dimostrato come l'esposizione precoce agli allergeni e a determinati tipi di batteri presenti nel microbiota indoor riduca il rischio di insorgenza dell'asma in epoca successiva, ponendo le basi per un nuovo filone di ricerca focalizzato sull'esecuzione di interventi finalizzati alla modifica del microbiota indoor al fine di perseguire una prevenzione primaria dell'asma¹⁸. Un ulteriore fattore di rischio sembrerebbe essere rappresentato dalla varietà dietetica nell'ambito dello svezzamento del lattante nel primo anno di vita: nello specifico, un numero maggiore di alimenti introdotti nello svezzamento è correlato ad un effetto protettivo nei confronti dello sviluppo successivo di asma in età pediatrica¹⁹. Nelle epoche di vita successive, oltre all'obesità prima citata¹⁵, un ulteriore fattore di rischio per il successivo sviluppo di asma sembrerebbe essere rappresentato dalla presenza contemporanea di obesità e pubertà precoce, soprattutto nel sesso maschile: i meccanismi fisiopatologici sottostanti sarebbero legati ad una correlazione tra cambiamenti ormonali durante la pubertà e alterazioni dell'immunità²⁰. In un'epoca caratterizzata da una progressiva evoluzione tecnologica, la ricerca scientifica si è rivolta nell'utilizzo di tale strumento per migliorare il controllo dell'asma e nello specifico l'aderenza alla terapia da parte del paziente, soprattutto in età pediatrica. Recenti evidenze hanno stimato che l'utilizzo sistematico di tali interventi nel paziente affetto da asma in età pediatrica produca un significativo aumento sia dell'aderenza alla terapia che del controllo dell'asma^{21,22}. Tale "intervento digitale" rappresenterebbe quindi una strada da perseguire assolutamente nel perseguimento dell'obiettivo di un buon controllo dell'asma.

Bibliografia

- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. Disponibile sul sito web: www.ginasthma.org
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Disponibile sul sito web: www.ginasthma.org
- Pavard ID, Beasley R, Agusti A, et al. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet* 2018;391:350-400.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018. Disponibile sul sito web: www.ginasthma.org
- O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1865-76.
- Beasley R, Holliday M, Reddel HK, et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med* 2019;380:2020-30.
- Dusser D, Montani D, Chanez P, et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy* 2007;62:591-604.
- Reddel HK, Busse WW, Pedersen S, et al. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. *Lancet* 2017;389:157-66.
- Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management. Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. *Eur Respir J* 2019;27:53.
- Barnes CB, Ulrik CS. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives. *Respir Care* 2015;60
- Bai TR, Vonk JM, Postma DS, et al. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. *Eur Respir J* 2007;30:452-6.
- Israel E, Reddel HK. Severe and difficult-to-treat asthma in adults. *N Engl J Med* 2017;377:965-76.
- Lazarus SC, Krishnan JA, King TS, et al. Mometasone or tiotropium in mild asthma with a low sputum eosinophil level. *N Engl J Med* 2019;380:2009-19.
- Lentferink YE, Boogaart NE, Balemans WAF, et al. Asthma medication in children who are overweight/obese: justified treatment? *BMC Pediatrics* 2019;19:148.
- Deng X, Ma J, Yuan Y, et al. Association between overweight or obesity and the risk for childhood asthma and wheeze: An updated meta-analysis on 18 articles and 73 252 children. *Pediatr Obes* 2019;14:e12532.
- FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug> [Accesso: agosto 2020].
- Alhasan MM, Cait AM, Heimesaat MM, et al. Antibiotic use during pregnancy increases offspring asthma severity in a dose-dependent manner. *Allergy* 2020;75:1975-86.
- Kirjavainen PV, Karvonen AM, Adams RI, et al. Farm-like indoor microbiota in non-farm homes protects children from asthma development. *Nat Med* 2019;25:1089-95.
- Venter C, Greenhawt M, Meyer RW, et al. EAACI position paper on diet diversity in pregnancy, infancy and childhood: Novel concepts and implications for studies in allergy and asthma. *Allergy* 2020;75(3):497-523.
- Chen YC, Fan HY, Yang C, et al. Early pubertal maturation and risk of childhood asthma: A Mendelian randomization and longitudinal study. *Allergy* 2020;75:892-900.
- Ramsey RR, Plevinsky JM, Kollin SR, et al. Systematic review of digital interventions for pediatric asthma management. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:1284-93.
- Lin N, Ramsay R, Miller J, et al. Telehealth delivery of adherence and medication management system improves outcomes in inner-city children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2019;54:18211829.

Un'anafilassi "sorprendente"

Gloria Rossi¹, Giovanni Palazzi², Battista Guidi¹

¹UOC Pediatria Ospedaliera e Territoriale, Ospedale/Distretto di Pavullo- AUSL di Modena;

²UO Oncoematologia Pediatrica, AOU Policlinico di Modena

ABSTRACT

L'anafilassi è una reazione sistemica, potenzialmente fatale, che in caso di sintomi di intensità moderato-grave prevede come farmaco di prima scelta l'adrenalina i.m.

Il destrometorfano, ampiamente diffuso in commercio all'interno di sciroppi antitussivi, è un derivato del fenantrene così come gli oppioidi endogeni, i quali in alcuni casi possono provocare una reazione non immunologica. Nel caso da noi riportato descriviamo l'insorgenza di una anafilassi al destrometorfano in un bambino con precedenti episodi asmatici e una concomitante e inattesa leucemia linfatica acuta. L'adrenalina è stata prontamente utilizzata ed ha controllato in maniera efficace i sintomi anafilattici.

PAROLE CHIAVE: anafilassi, destrometorfano, adrenalina, leucemia

INTRODUZIONE

Le reazioni avverse a farmaci (ADR) sono distinte in "prevedibili" (tipo A) e "non prevedibili" (tipo B). Queste ultime, altrimenti definibili come reazioni da ipersensibilità al farmaco (15% di tutte le ADR), sono distinte da un punto di vista clinico in "immediate" e "ritardate", mentre da un punto di vista fisiopatogenetico si distinguono in "immuno-mediate" (IgE- e non IgE-mediate) e "non immuno-mediate". La diagnosi si basa fundamentalmente sulla anamnesi e sulla clinica e trova supporto in alcune indagini di laboratorio e allergologiche quali: skin prick test, intradermo, patch test, fino al gold standard rappresentato dal test di scatenamento orale¹. Qualsiasi sia il meccanismo fisiopatologico alla base dell'anafilassi, la gestione deve comunque considerare come farmaco di elezione, in caso di sintomi moderato-gravi, l'adrenalina per via intra-muscolare (im) al dosaggio di 0,01 mg/kg, ripetibile fino a 2-3 volte ogni 5 minuti in caso di mancata risposta.

IL CASO

A. è un bambino dell'età di 5 anni e 9 mesi giunto al Pronto Soccorso del nostro Ospedale per una sospetta reazione anafilattica ad uno sciroppo per la tosse. Poche ore prima della nostra osservazione, A. aveva infatti assunto a domicilio 5 ml di uno sciroppo sedativo della tosse (principio attivo: destrometorfano, 2 mg/ml) per una tosse secca iniziata qualche settimana prima. Dopo circa 10 minuti dalla assunzione dello sciroppo, il bambino aveva iniziato a presentare tosse insistente, difficoltà respiratoria, cianosi e successivamente edema generalizzato ed esantema petecchiale al volto e alla parte superiore del tronco. Per tale motivo, A. era stato subito condotto al vicino Presidio di Guardia Medica dove appariva cianotico, con stridore laringeo e broncostruzione e con i seguenti parametri vitali: FR 20 apm, SpO₂ 80%, FC 145 bpm, PA 100/60 mmHg. Nel sospetto di una reazione anafilattica al farmaco, veniva somministrata adrenalina 0,5 mg i.m. Dopo alcuni minuti, per la mancata risoluzione del quadro clinico, veniva somministrata nuovamente adrenalina 0,5 mg i.m. Venivano inoltre somministrati beclometasone dipropionato spray 400 mcg per via inalatoria e ossigeno ad alti flussi con regressione della sintomatologia e mantenimento dei parametri vitali nei limiti di norma (FR 14 apm, SpO₂ 98%, FC 100 bpm, PA 100/50 mmHg).

Il caso del mese

CORRISPONDENZA

Gloria Rossi

gloriarossimed@gmail.com

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

Come citare questo articolo: Rossi G, Palazzi G, Guidi B. Un'anafilassi "sorprendente". Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2020;34(03):10-12.

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

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

Condotto dal 118 in Pronto Soccorso, alle ore 01,35 (circa 2 ore dopo la valutazione della Guardia medica), A. si presentava in buone condizioni generali ed eupnoico, con i seguenti parametri vitali: TC 36,4°C, SpO₂ 97%, FC 134 bpm, PA 130/90 mmHg e la seguente obiettività: kg = 33, colorito roseo, esantema petecchiale sul volto e a mantellina sulla parte superiore del tronco, obiettività respiratoria e addominale nella norma.

In anamnesi patologica remota venivano riferiti alcuni episodi di crisi asmatica, di entità minore, e un episodio di laringite ipoglottica occorsi l'anno precedente; non segnalate invece reazioni allergiche a farmaci compresi i sedativi della tosse e questo stesso prodotto. Dall'anamnesi patologica recente emerge un episodio febbrile con tosse esordito una settimana prima e trattato al domicilio con antibiotico terapia (cefixima) per 5 giorni, sospesa 2 giorni prima dell'evento anafilattico.

L'ECG, eseguito in urgenza, evidenziava soltanto una tachicardia sinusale, senza altre alterazioni. Il bambino veniva quindi trattenuto in osservazione e venivano programmati esami ematici, comprensivi di triptasi e dosaggio delle IgE specifiche per inalanti e alimenti. Gli esami ematici hanno evidenziato una inaspettata quanto rilevante leucocitosi (GB 42000/uL) con la presenza del 27% di blasti, mielociti (4%) e metamielociti (4%). Sono risultati nella norma: indici infettivo-infiammatori (PCR e VES), screening della coagulazione e frazioni del complemento. Gli accertamenti allergologici eseguiti hanno mostrato normali valori di triptasi e assenza di IgE specifiche. Il giorno successivo sono stati ripetuti gli esami ematici che hanno confermato una importante leucocitosi (GB 42.200/uL) con il 30% di blasti.

Durante la nostra osservazione, A. si è mantenuto in buone condizioni generali, non ha presentato ulteriore sintomatologia e la terapia somministrata si è limitata ad antistaminico per via orale (cetirizina) con normalizzazione della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa sistemica.

Nel sospetto di una leucemia acuta, A. è stato quindi inviato al centro di riferimento di Oncoematologia Pediatrica del Policlinico di Modena e in tale sede gli accertamenti di II livello (tipizzazione immunocitofluorimetrica e esame citologico su mieloaspirato) hanno permesso la diagnosi di leucemia linfoblastica a cellule T.

DISCUSSIONE

A. ha quindi presentato una reazione da ipersensibilità ai farmaci con un esordio molto rapido rispetto alla esposizione al destrometorfano, di durata circoscritta, con ottima risposta alla somministrazione di due dosi di adrenalina; non sono stati rilevati effetti collaterali se non lieve tachicardia sinusale e modesta ipertensione arteriosa sistemica transitorie. La reazione descritta è quindi inquadrabile come una reazione anafilattica grave, favorita da fattori come una preesistente condizione asmatica e verosimilmente la contestuale sottostante leucemia linfatica acuta.

Fra i diversi meccanismi fisiopatologici dell'anafilassi, è noto che possa esserci una attivazione diretta dei mastociti da parte di alcuni tipi di oppioidi (in genere oppioidi endogeni come la codeina o la morfina

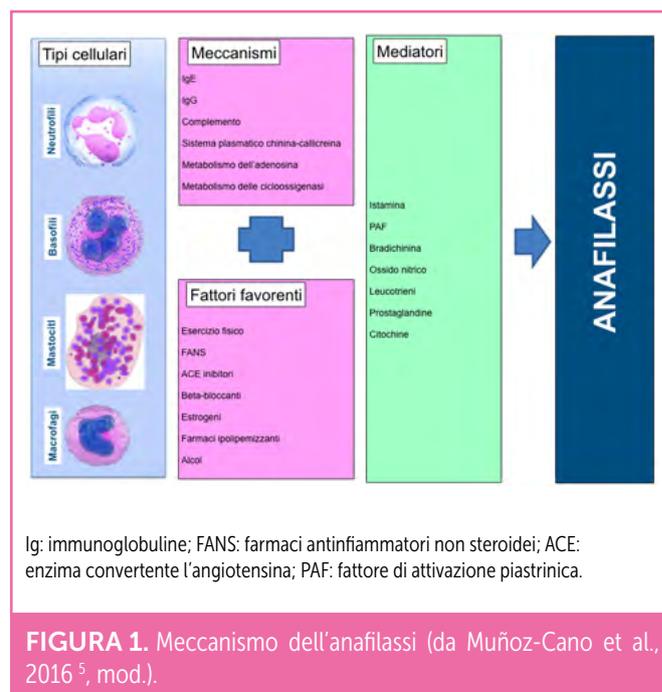
o analoghi), i quali agiscono attraverso il legame diretto con recettori di membrana posti sui mastociti e innescano la loro attivazione con il rilascio di mediatori come triptasi, istamina e altre molecole della cascata anafilattica².

Il destrometorfano, principio attivo diffusamente utilizzato in preparazioni farmacologiche antitussive, è la forma metilata destro-gira dell'analogo levorfanolo che è un derivato del fenantrene. Derivati del fenantrene sono anche molti oppioidi endogeni quali codeina o morfina. Il destrometorfano agisce a livello centrale aumentando la soglia per lo scatenamento della tosse, non ha però gli effetti analgesici o psicoattivi degli oppioidi. Le reazioni avverse al destrometorfano non sono frequenti e di solito non sono severe. La maggior parte delle reazioni da ipersensibilità è dose-dipendente e i sintomi più frequentemente riportati consistono in reazioni neuro-psichiatriche, cutanee, gastrointestinali e cardiovascolari³.

Sulla base delle precedenti considerazioni, pur in assenza di test specifici, nel nostro caso si può ipotizzare che il destrometorfano abbia attivato direttamente il rilascio di mediatori da parte dei mastociti, probabilmente presenti in gran numero dato il quadro di base di leucemia linfatica acuta. Non si può neanche escludere un meccanismo di facilitazione della reazione anafilattica legato alla liberazione di citochine da parte dei blasti presenti in gran numero nella forma patologica presentata dal bambino (Fig. 1)⁴.

CONCLUSIONI

La diagnosi di leucemia per noi è stata sorprendente ed inaspettata perché il bambino non presentava sintomi specifici della malattia e gli



esami ematici erano stati effettuati soprattutto per valutare la triptasi ed eseguire accertamenti allergologici: si può dire essersi trattato di "una diagnosi per caso".

Altra importante considerazione riguarda l'utilizzo dell'adrenalina come farmaco di prima scelta in caso di reazione anafilattica. Il caso dimostra che questo farmaco va utilizzato senza particolare timore ed eventualmente anche ripetuto nel caso di persistenza dei sintomi proprio perché l'adrenalina rappresenta il farmaco salvavita in caso di anafilassi di grado moderato-severo, condizione potenzialmente fatale se non si interviene precocemente e adeguatamente.

Infine, anche se è solo un *case-report*, va comunque sottolineato che anche se il dosaggio dell'adrenalina era maggiore rispetto alle dosi consigliate rispetto al peso, non ci sono stati gravi effetti collaterali.

Bibliografia

- 1 Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69:420-37.
- 2 Kalangara J, Sudheer P, Merin K. Clinical manifestations and diagnostic evaluation of opioid allergy labels - a review. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2019;33:131-40.
- 3 Knowles SR, Weber E. Dextromethorphan anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:316-7.
- 4 Muñoz-Cano R, Pascal M, Araujo G, et al. Mechanisms, cofactors, and augmenting factors involved in anaphylaxis. *Front Immunol* 2017;8:1193.
- 5 Muñoz-Cano R, Picado C, Valero A, et al. Meccanismi di anafilassi oltre le IgE. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016;26:73-82.

Letteratura in pillole

A cura della Commissione Farmaci della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP): Francesca Mori, Paolo Bottau, Silvia Caimmi, Fabrizio Franceschini, Lucia Liotti, Claudia Paglialonga, Annamaria Bianchi, Giuseppe Crisafulli, Francesca Saretta, Carlo Caffarelli (*coordinatore*)

A MULTICENTER RETROSPECTIVE STUDY ON HYPERSENSITIVITY REACTIONS TO NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS (NSAIDS) IN CHILDREN: A REPORT FROM THE EUROPEAN NETWORK ON DRUG ALLERGY (ENDA) GROUP

F. Mori, M. Atanaskovic-Markovic, N. Blanca-Lopez, et al.

J Allergy Clin Immunol Pract 2020;8:1022-31.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.10.049>

Gli antinfiammatori non steroidei (NSAIDs) ed il paracetamolo sono considerati generalmente sicuri anche se talvolta possono provocare reazioni da ipersensibilità. La prevalenza di ipersensibilità a NSAIDs nel bambino non è nota o comunque molto variabile in letteratura (2,5-92%). I dati, infatti, si basano sulla storia clinica e non su un iter diagnostico allergologico completo che prevede il test di provocazione orale. Inoltre, molti studi sono condotti su popolazioni eterogenee composte sia da adulti che da adolescenti e frequentemente, meno del 20% dei pazienti analizzati sono più giovani di 20 anni. Le reazioni da ipersensibilità ad NSAIDs possono essere dovute ad uno specifico meccanismo immunologico (*Selective Reactors*; SR) o a meccanismi non immunologici legati al metabolismo dell'acido arachidonico (reazioni da ipersensibilità non allergica *Cross-intolerance reactions*; CI). La classificazione proposta dall'*European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)/European Network on Drug Allergy (ENDA) group* è stata recentemente rivista in quanto difficilmente adattabile all'età pediatrica. I principali obiettivi di questo studio sono:

1. Osservare le somiglianze e differenze nel work-up allergologico tra 6 diversi centri in Europa (Belgrado; Firenze; Ginevra; Madrid; Porto; Roma).
2. Comparare i diversi fenotipi e le manifestazioni cliniche delle reazioni a NSAIDs descritte in ogni centro.
3. Descrivere gli NSAIDs compreso il paracetamolo, più frequentemente considerati responsabili di reazioni da ipersensibilità in età pediatrica.
4. Individuare la reale prevalenza di ipersensibilità a NSAIDs nel bambino e nell'adolescente attraverso l'esecuzione del test di provocazione orale con il farmaco in causa.

Sono stati raccolti retrospettivamente i dati di bambini (0-10 anni) e adolescenti (10-18 anni) con storia di ipersensibilità a NSAIDs e diagnosticati in modo completo con test di provocazione orale in sei diversi centri in Europa.

I pazienti sono stati divisi in quelli che avevano storia di reazione con un solo NSAID e coloro che avevano storia di reazione con più NSAIDs, questi ultimi classificati in SR e CI in base alla risposta al test di provocazione orale con l'aspirina.

Per confermare o escludere la diagnosi di ipersensibilità a NSAIDs il test di provocazione orale è stato effettuato con il farmaco responsabile o con un potente inibitore della ciclo-ossigenasi 1. Soprattutto a Madrid veniva utilizzata l'aspirina per il primo test di provocazione orale al fine di fenotipizzare il paziente, mentre raramente veniva testata negli altri centri europei e in nessun caso a Ginevra.

Solo in caso di storia clinica fortemente suggestiva, storia di reazione grave, o rifiuto da parte del paziente veniva testata la tolleranza verso un NSAID alternativo.

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

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

Tra i vari centri, solo a Belgrado venivano sempre usati i test cutanei con il farmaco in causa nel percorso diagnostico. A Madrid, invece, i test cutanei venivano effettuati solo per individuare i SR a metamazolo. Il test di provocazione orale, considerato il gold standard per confermare o escludere la diagnosi di ipersensibilità a NSAID, veniva effettuato in 2-4 dosi crescenti ogni 30-90 minuti fino alla dose totale calcolata in base al peso del paziente il primo giorno in ospedale. Il tempo di osservazione in ambiente protetto era in tutti i centri di 3 ore. La durata del test di provocazione orale era diversa tra i vari centri [1 giorno per Firenze, Ginevra, Porto e Roma; due giorni in ospedale per Madrid; 3 giorni (il primo in ospedale e due a casa) per Belgrado]. I risultati sono stati analizzati dividendo i pazienti in bambini fino ai dieci anni ed in adolescenti dai dieci ai 18 anni.

In totale sono stati raccolti 693 pazienti con età media tra i 6-10 anni. Nessuna differenza è stata riscontrata tra maschi e femmine. La maggior parte dei pazienti non erano atopici (29,3%); asmatici (9,5%) e non soffrivano di orticaria (5,9%), inoltre spesso riportavano nella storia clinica reazioni cutanee (707/814; 86,9%) in particolare orticaria/angioedema. Infine, il farmaco più spesso considerato responsabile era l'ibuprofene seguito dal paracetamolo (ad eccezione di Roma dove sotto i 6 anni il farmaco più frequentemente in causa era il paracetamolo). La maggior parte delle reazioni riportate erano avvenute entro le prime 6 ore dall'assunzione del farmaco. In questo studio sono stati analizzati 526 test di provocazione con il farmaco in causa e la diagnosi di ipersensibilità a NSAIDs è stata confermata in 103 su 526 test di provocazione, cioè nel 19,6% dei casi, di cui 85/444 (19,1%) nel gruppo dei bambini con storia di reazione a singolo NSAIDs e 18/ 82 (21,9%) nel gruppo di pazienti con storia di reazione a multipli NSAIDs. La percentuale di conferma diagnostica era sovrapponibile tra ibuprofene e paracetamolo, mentre era del 16,2% sotto i dieci anni e del 26% in bambini oltre i 10 anni. In particolare, nel gruppo dei bambini sotto i 2 anni la percentuale di conferma diagnostica era nettamente inferiore (7,4%) rispetto ai pazienti più grandi.

Testando con un NSAID alternativo i pazienti tra 0-10 anni con storia di reazione ad un singolo NSAID, il 31,6% aveva reagito all'alternativo contro il 52,2% dei pazienti tra 10-18 anni. La stessa proporzione di reazioni veniva riportata nei due gruppi di età anche per i pazienti con storia di reazione a più di un NSAIDs. In totale 159 test di provocazione erano stati fatti con l'aspirina come farmaco alternativo, di cui 145 su 159 erano stati effettuati in Spagna, dove l'atopia sembrava essere più prevalente in coloro che risultavano positivi all'aspirina rispetto ai negativi. L'ibuprofene si conferma come il NSAID più spesso responsabile di reazioni di ipersensibilità anche dopo il test di provocazione orale senza distinzione tra atopici e non atopici nei due gruppi di pazienti divisi per età. L'angioedema isolato o associato ad orticaria si conferma come la manifestazione clinica più frequente anche al test di provocazione orale, con solo un 7% di reazioni sistemiche non gravi e che non hanno richiesto ospedalizzazione. Le reazioni di angioedema isolato avvenivano più frequentemente nei pazienti con storia di reazione a multipli NSAIDs e negli adolescenti.

In conclusione da questo studio emerge che attualmente in Europa

non c'è un protocollo allergologico condiviso per la diagnosi di reazioni a NSAIDs.

In particolare, i test cutanei sono usati soprattutto a Belgrado con scarsa performance perché negativi nel 70,6% dei casi, ma soprattutto in 30 pazienti con test cutanei negativi si è avuto un test di provocazione orale positivo. Inoltre i test cutanei potrebbero risultare anche falsamente positivi portando ad "etichettare" come allergici pazienti che non vengono poi sottoposti al test di provocazione orale. Quest'ultimo rimane quindi il gold standard per escludere o confermare la diagnosi di ipersensibilità a NSAIDs. Altri studi sono comunque necessari per individuare la sensibilità e specificità dei test cutanei confrontandoli con il risultato del test di provocazione orale con il farmaco in causa.

Il test di provocazione orale è sicuro in quanto raramente si sono avute reazioni sistemiche che comunque non sono state gravi e non hanno richiesto ospedalizzazione.

Il tempo di osservazione in tutti i centri è di 3 ore dopo la somministrazione dell'ultima dose calcolata in base al peso, ma la maggior parte delle reazioni avvengono entro le sei ore quindi si potrebbe proporre di allungare il periodo di osservazione.

In alcuni centri il test di provocazione dura più giorni anche se in seconda e terza giornata le reazioni descritte sono lievi, quindi si potrebbe considerare sufficiente il test di provocazione orale in un giorno che comunque escluderebbe reazioni gravi a NSAIDs.

Non sembra che ci siano fattori di rischio particolari nella ipersensibilità a NSAIDs, anche se l'atopia sembra avere maggiore prevalenza nei pazienti con test di provocazione positivo.

Nei bambini più piccoli la conferma diagnostica avviene molto più raramente, pertanto è possibile ipotizzare il ruolo di co-fattori come le infezioni virali in questa fascia di età.

Contrariamente a quanto riportato in letteratura le reazioni sistemiche sembrerebbero essere più frequenti nei piccoli anche se la differenza calcolata non è statisticamente significativa ed il dato potrebbe essere falsato dal basso numero di adolescenti inclusi nello studio rispetto ai bambini sotto i dieci anni di età.

In conclusione, questo studio sottolinea la necessità di uniformare il work up allergologico definendo se testare per prima l'aspirina o il farmaco target. Nel caso in cui si testasse per primo il farmaco sospetto e questo risultasse negativo (cosa che può avvenire fino ad un 80% dei casi) raggiungiamo rapidamente una diagnosi di certezza. Mentre se si testa per primo il farmaco target ed il test di provocazione risulta positivo, se successivamente non testiamo anche l'aspirina non possiamo definire il fenotipo del paziente (CI o SR). Vanno quindi presi in considerazione i costi benefici del test di provocazione orale con Aspirina in età pediatrica suddividendo in pazienti i bambini da 0-10 anni ed adolescenti 10-18 anni e considerando che comunque sotto i 10 anni l'aspirina non può essere utilizzata come NSAID in quanto off-label. Pertanto, sono necessari ulteriori studi per definire il work up allergologico più adeguato tenendo in considerazione anche l'età del paziente.

Questionario ECM FAD
 disponibile dal 20 ottobre 2020 su:
www.siaip.it

Le sindromi da attivazione mastocitaria

A cura della Commissione Diagnostica della SIAIP
 Davide Caimmi^{1,2}, Simona Barni³, Carla Mastroianni⁴, Stefania Arasi⁵,
 Fernanda Chiera⁶, Pasquale Comberiat⁷, Umberto Pelosi⁸,
 Francesco Paravati⁶ (coordinatore)

¹ Unità di Allergologia, CHU de Montpellier, Università di Montpellier, Francia; ² UMR-S 1136 INSERM, Università Sorbona, Equipe EPAR - IPLESP, Parigi, Francia; ³ SOSA Allergologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer, Firenze; ⁴ Dipartimento di Pediatria, Ospedale Universitario Policlinico di Bari, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari; ⁵ Unità di Ricerca in Medicina Predittiva e Preventiva, Area di Ricerca Malattie Sistemiche e Multifattoriali, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma; ⁶ UOC Pediatria Ospedale San Giovanni di Dio, Crotone; ⁷ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Unità di Pediatria, Università di Pisa; ⁸ Past Direttore, UOC di Pediatria, Ospedale Santa Barbara, Iglesias

ABSTRACT

I mastociti possono attivarsi in numerose condizioni fisiologiche e patologiche. La sindrome da attivazione dei mastociti (MCAS), è una condizione immunologica in cui i mastociti rilasciano in modo inappropriato ed eccessivo mediatori chimici, causando una serie di sintomi gravi e ricorrenti. I sintomi principali possono coinvolgere diversi apparati, e alcuni pazienti riportano reazioni anafilattiche o anafilattoidi a ripetizione. A differenza della mastocitosi, in cui i pazienti hanno livelli anormalmente alti di mastociti, i pazienti con MCAS hanno un numero normale di queste cellule, che tuttavia sono iper-reattive, in seguito a stimolo da parte di numerosi trigger. L'obiettivo del seguente lavoro è di presentare le più recenti conoscenze riguardo la MCAS, che sono ancora oggi oggetto di ricerca. Abbiamo quindi voluto rispondere alle seguenti domande: qual è l'attuale definizione e classificazione delle MCAS? Quali i criteri diagnostici, clinici e di laboratorio, da utilizzare? Quali sono le patologie con cui la MCAS entra in diagnosi differenziale? Quali sono le strategie terapeutiche da mettere in atto?

PAROLE CHIAVE: cellule mastocitarie, mastocitosi, sindrome da attivazione mastocitaria, triptasi

CORRISPONDENZA

Davide Caimmi
davide.caimmi@gmail.com

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

Come citare questo articolo: Caimmi D, Barni S, Mastroianni C, et al. Le sindromi da attivazione mastocitaria. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2020;34(03):I-XVI.

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

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

Introduzione

Le cellule mastocitarie [o *mast cells* (MCs)] sono delle cellule effettrici multifunzionali coinvolte nella immunità innata e acquisita e sono i guardiani della risposta infiammatoria¹⁻⁵. Le MCs, insieme ai basofili circolanti nel sangue, esprimono costitutivamente sulla loro superficie il recettore ad alta affinità per le IgE (IgERs), conosciuto come FcεRI, e producono numerosi mediatori infiammatori e vasoattivi¹⁻⁷. Molti di questi mediatori sono contenuti in granuli metacromatici delle MCs e dei basofili. Nel corso degli episodi di anafilassi allergica, l'allergene induce il cross-linking dei recettori per le IgE che si traduce in un immediato rilascio dei mediatori preformati nello spazio extracellulare¹⁻⁷.

I basofili possono partecipare nella risposta allergica e in altri processi infiammatori allo stesso modo delle MCs^{4,5,8}. Comunque non tutti gli episodi allergici necessariamente coinvolgono entrambe le linee cellulari anche se la reazione è sistemica e severa. Inoltre, alcuni mediatori che causano una reazione rilevante clinicamente sono sintetizzati e rilasciati, in prima istanza, dalle MCs tissutali¹⁻⁵.

La capacità delle MCs e dei basofili di rilasciare i mediatori dell'anafilassi in risposta

ad uno specifico agonista dipende da diversi fattori, compreso la condizione sottostante (patologia), il numero e il tipo di recettori coinvolti, le molecole di segnale coinvolte e il *background* genetico del soggetto⁸⁻¹².

La severità della reazione è inoltre influenzata dal numero di MCs (e basofili) coinvolti nell'evento, la natura e il numero di allergeni IgE reattivi, il tipo e la quantità di IgE, la presenza di co-morbilità, altri fattori dipendenti dal paziente (utilizzo di sostanze stupefacenti, nicotina e alcool), il tipo e la quantità di citochine e chemochine e la reattività dei vari apparati a questi mediatori¹³⁻¹⁸.

L'attivazione mastocitaria [*mast cell activation* (MCA)] può essere documentata in numerose condizioni fisiologiche e patologiche. La MCA acuta si trova nelle reazioni allergiche IgE-mediate e, in ultima istanza, può risultare in un'anafilassi sistemica^{1-3,5,17-19}. Una MCA severa, pericolosa per la vita può svilupparsi quando: 1) l'attivazione delle MCs è massiva, 2) quando le MCs sono in uno stato di iper-attivazione e 3) quando le co-morbilità rendono il paziente meno tollerante alla MCA. La sindrome da attivazione mastocitaria [*o mast cell activation syndrome* (MCAS)] può essere diagnosticata quando il coinvolgimento delle MCs è documentato e la reazione è severa¹⁹⁻²⁶.

Negli ultimi 50 anni, i sintomi clinici risultati dalla MCA sono stati documentati nel contesto delle malattie allergiche. Più recentemente, comunque, la MCA è stata considerata anche nel contesto delle neoplasie delle MCs^{20-22,25-27}.

Vista la sua complessa eziologia, i criteri diagnostici sono stati stilati e le varianti della MCAS sono state delineate da un gruppo di esperti in una consensus²⁵⁻²⁷.

Definizione

Le sindromi da attivazione mastocitaria [*mast cell activation syndromes* (MCASs)] sono un gruppo di disordini caratterizzati dalla presenza di sintomi dovuti al rilascio di mediatori delle MCs^{25,26,28}.

Quando i sintomi da MCA sono severi e ricorrenti, la diagnosi di MCAS deve essere presa in considerazione. Il termine MCAS si utilizza quando:

A. Sono presenti i segni clinici tipici della MCA acuta, severa e ricorrente (specialmente nella forma clinica di anafilassi);

B. Il coinvolgimento delle MCs può essere dimostrato attraverso un'analisi biochimica (preferibilmente attraverso un aumento della triptasi sierica del 20% + 2 ng/ml al di sopra del suo livello basale)

C. I sintomi sono responsivi al trattamento con farmaci stabilizzatori le MCS o farmaci antagonisti la produzione, secrezione e attivazione dei mediatori delle MCs.

Tutti e tre i criteri sopracitati devono essere soddisfatti per formulare la diagnosi di MCAS.

I criteri diagnostici per le MCASs sono riassunti nella Tabella I.

Classificazione

Sulla base della eziologia sottostante, MCAS può essere classificata in:

1. MCAS primaria (o clonale) in cui è presente la mutazione del gene KIT e le MCs esprimono il CD25 (con o senza sottostante diagnosi di mastocitosi);
2. MCAS secondaria dove si riscontra una patologia non neoplastica sottostante, di solito un'allergia IgE mediata o un'altra forma di ipersensibilità;
3. MCAS idiopatica in cui non si evidenzia né una mutazione del gene KIT a livello delle MC né una patologia infiammatoria (che possa spiegare la attivazione delle MCs) e neppure un trigger che possa sottendere una reazione di ipersensibilità (Tab. II)^{26,27}.

In un considerevole numero di pazienti con MCAS, diversi fattori agiscono simultaneamente causando una anafilassi severa e quasi mortale. Per esempio, nei pazienti con mastocitosi sistemica (SM) e MCAS viene frequentemente documentata un'allergia IgE-mediate (ad esempio al veleno di imenotteri). Questi pazienti che presentano una combinazione di MCAS primaria e secondaria sono ad alto rischio di sviluppare una anafilassi mortale²⁰⁻²². Questi pazienti richiedono una particolare attenzione, una terapia personalizzata e solitamente sono candidati per una immunoterapia di lunga durata e possono inoltre richiedere terapia con omalizumab o altri interventi terapeutici. Una conoscenza dettagliata sulla eziologia della MCAS è di fondamentale importanza ed è la base per formulare la corretta diagnosi e il giusto piano terapeutico.

Per completezza riportiamo i criteri diagnostici della mastocitosi proposti dalla *World Health Organization* (WHO)^{29,30} che sono

TABELLA I. Criteri diagnostici per la diagnosi di MCAS.

Criterio A: Sono presenti i segni clinici tipici di MCA sistemica^o (spesso in forma di anafilassi) severa, ricorrente (episodica)

Criterio B: Il coinvolgimento della MC può essere dimostrato attraverso un'analisi biochimica: marcatore preferito: aumento della triptasi sierica basale del 20% + 2 ng/ml*

Criterio C: I sintomi sono responsivi al trattamento con farmaci stabilizzatori le MCS o farmaci antagonisti la produzione, secrezione e attivazione dei mediatori delle MCs[^].

Da Valent et al., 2019²⁸, mod.

^o Definizione di sistemica: che coinvolge almeno 2 organi.

* Altri marcatori della MC sono stati proposti (istamina, metaboliti della istamina, eparina, metaboliti della PGD2) ma sono meno specifici della triptasi.

[^] Esempio: antagonisti dei recettori dell'istamina.

TABELLA II. Classificazione delle MCAS(s) e loro caratteristiche diagnostiche.

MCAS(s) primaria (MCAS clonale o monoclonale*)	La mutazione KIT D816V è presente e le MCs esprimono aberrantemente il CD25 nella maggior parte dei casi: <ul style="list-style-type: none"> • con diagnosi di mastocitosi confermata [cutanea (MC) o sistemica (SM)]^o • con solo 2 criteri minori di SM
MCAS(s) secondaria	Una allergia IgE mediata oppure un'altra reazione di ipersensibilità, o un'altra malattia immunologica che può indurre MCA e quindi MCAS è diagnosticata ma sono state escluse neoplasie delle MCs o mutazioni del KIT D816V [^]
MCAS idiopatica	I criteri diagnostici di MCAS sono soddisfatti ma una sottostante condizione patologica reattiva o allergia IgE mediata o malattia neoplastica o clonale è stata rilevata [^]

Da Valent et al., 2019²⁸, mod.

* Il termine MCAS clonale e MCAS monoclonale (MMCAS) possono essere utilizzati come sinonimi di MCAS primaria.

^o La maggior parte dei pazienti presenta CM o SM. Comunque, in alcuni casi, solo 2 criteri minori di SM sono presenti e quindi, i criteri diagnostici per SM e CM non sono soddisfatti.

[^] La mutazione del gene KIT codone 816 non è trovata, e all'analisi citoflorimetrica (se effettuata) non si rileva una popolazione clonale di MCs CD25⁺.

CM: *cutaneous mastocytosis*; MCA: *mast cell activation*; MCAS: *mast cell activation syndrome*; SM: *systemic mastocytosis*; WHO: *World Health Organization*.

rappresentati da un criterio maggiore e 4 criteri minori. Per la diagnosi di mastocitosi il paziente deve presentare almeno un criterio maggiore e uno minore o 3 criteri minori (Tab. III).

Criteri diagnostici

Criteri clinici

I sintomi di MCA sono tra i sintomi che più frequentemente si riscontrano nella pratica medica quotidiana. I sintomi correlati alla MCA variano da lievi a severi e possono, a volte, mettere a rischio la vita del paziente in coloro che hanno la mastocitosi e una allergia concomitante. I sintomi della MCA sono causati da una varietà di differenti mediatori vasoattivi e pro-infiammatori rilasciati dalle MCs quando queste cellule sono attivate attraverso il cross linking del recettore per le IgE o attraverso altri meccanismi patogenetici^{1-5,32-34}.

Come risultato, la severità della MCA correla con il grado di rilascio dei mediatori da parte delle MCs durante una reazione anafilattica. I sintomi ben riconosciuti della MCA sistemica includono, insieme ad altri, l'orticaria acuta, il flushing, i crampi addominali, la diarrea, la sincope ipotensiva o pre-sincope e la tachicardia (Tab. IV)^{1-3,25-27,34}.

Sebbene nessuno di questi sintomi sia completamente specifico per MCA, 1 o più sintomi sono tipicamente presenti in questi pazienti. La probabilità di MCA aumenta quando sono presenti 2 o più di questi sintomi e la probabilità è ancora maggiore se i sintomi rispondono a terapie che bloccano gli effetti dei mediatori o la loro produzione o la loro secrezione. Infatti, la risposta a questi tipi di trattamento è di aiuto nella pratica clinica e rappresenta un criterio di diagnosi di MCAS²⁵⁻²⁷.

Un altro aspetto importante è che diversi mediatori possono

TABELLA III. Criteri diagnostici della WHO per mastocitosi sistemica. Per la diagnosi di mastocitosi, il paziente deve soddisfare almeno un criterio maggiore e uno minore o 3 criteri minori.

Criteri	Caratteristiche
Criterio maggiore	Infiltrato denso multifocale di più di 15 cellule mastocitarie nel midollo osseo o in un altro organo extracutaneo
Criteri minori	> 25% delle cellule mastocitarie sono atipiche
	Mutazione del gene KIT nel codone 816 nel midollo osseo o in un altro organo extracutaneo
	Cellule mastocitarie nel midollo osseo o in un altro organo extracutaneo che esprimono CD25 e/o CD2
	Triptasi sierica basale > 20 ng/ml in assenza di neoplasia ematologica*

WHO: *World Health Organization*.

* Se il paziente presenta un'altra neoplasia ematologica associata, la triptasi non può essere utilizzata come criterio diagnostico²⁹⁻³¹.

essere coinvolti nella sintomatologia correlata alla MCA (Tab. V)^{1-6,25-27,32-34}. Infatti, in base all'organo e alla patologia coinvolta, alcuni mediatori delle MCs possono agire come induttori della MCA, e a volte, il trattamento può richiedere un adeguamento a causa dell'effetto di quel mediatore. Ad esempio, la

TABELLA IV. Sintomi clinici tipicamente associati a MCA locale e sistemica.

Sintomi episodici acuti	Tipici per MCA	Suggestivi di MCAS
Orticaria	++	+
Flushing	+	+/-
Prurito	+	+/-
Angioedema	+	+
Congestione nasale	+/-	-
Prurito nasale	+/-	-
Wheezing	+	+/-
Edema della glottide	+/-	+/-
Raucedine	+/-	-
Cefalea	+/-	-
Sincope ipotensiva	+/-	++
Tachicardia	+/-	+
Crampi addominali	+/-	+/-
Diarrea	+/-	+/-

++: alta specificità; +: specificità moderata; +/- bassa specificità; -: non indicativa di MCAS (come sintomo solitario).

NB. Per considerarli indicativi di MCA, questi sintomi devono essere episodici e ricorrenti e non possono essere spiegati da altri disordini o condizioni patologiche conosciute.

instabilità vascolare può essere causata non solo dalla istamina ma anche dalle prostaglandine e/o dai leucotrieni che derivano dalle cellule MCs attivate così che la reazione può essere trattata con l'utilizzo di antistaminici e inibitori delle prostaglandine/leucotrieni e/o farmaci che bloccano gli specifici recettori³⁵. Altri potenziali mediatori associati alla attivazione

delle MCs sono il fattore attivante le piastrine, la triptasi e varie citochine (Tab. V)^{19,34-38}.

La MCA può inoltre svilupparsi con sintomi cronici e meno severi (Tab. VI). In questi pazienti i sintomi sono spesso meno specifici e comprendono cefalea, nausea e disturbi gastrointestinali non specifici³³. È importante sottolineare come que-

TABELLA V. Effetti clinici dei mediatori delle MC prodotti e rilasciati durante MCA.

Sintomatologia di MCA	Mediatori coinvolti
Instabilità vascolare, ipotensione, tachicardia, sincope, anafilassi	Istamina, LTC4, LTE4, PGD2, VEGF, PAF, TNF- α
Aumentata permeabilità, formazione di edema a livello di diversi organi	Istamina, VEGF, LTC4, LTE4, PAF
Cefalea e nausea	Istamina
Febbre e brividi	TNF- α
Orticaria, prurito, <i>flushing</i>	Istamina, VEGF
Broncostruzione	Istamina, LTC4, LTD4, PGD2, PAF
Secrezione di muco	Istamina, proteasi, LTC4, PGD2
Congestione nasale, wheezing	Istamina
Ipersecrezione gastrica	Istamina
Dolore addominale e crampi addominali	Istamina, LTC4, PAF
Diarrea	Istamina

PAF: *platelet activating factor* (fattore attivante le piastrine); VEGF: *vascular endothelial growth factor* (fattore di permeabilità endoteliale).

TABELLA VI. Classificazione della MCA e condizioni ad essa correlate.

In accordo con l'organo coinvolto e la severità
MCA sistemica*
<ul style="list-style-type: none"> • MCA lieve o moderata (criteri della MCAS non soddisfatti) • MCA severa sistemica (criteri della MCAS soddisfatti)
MCA locale (lieve-moderata o severa) (i criteri della MCAS non soddisfatti)
In accordo con la patologia sottostante
MCA primaria (o clonale)
<ul style="list-style-type: none"> • Mastocitosi cutanea (CM) • Mastocitosi sistemica (SM) • 1-2 criteri della SM sono presenti ma la diagnosi di SM non può essere fatta
Allergia IgE-dipendente (o atopia)
<ul style="list-style-type: none"> • Varianti organo-specifiche
Reazioni di ipersensibilità IgE-indipendenti
Altre condizioni
<ul style="list-style-type: none"> • Infiammazione • Intossicazione • Altre (fisiche, neurologiche..)
In accordo con la frequenza e gli intervalli liberi dai sintomi
Episodi ricorrenti
<ul style="list-style-type: none"> • Con <i>trigger</i> conosciuto (allergene) • Con <i>trigger</i> sconosciuto
Episodi cronici persistenti

* MCA sistemica coinvolge 2 o più organi.

sti sintomi presi singolarmente non sono considerati criteri di MCA severa e sistemica o di MCAS. Ciò nonostante, questi sintomi possono essere correlati a MCA locale e quindi la somministrazione di farmaci bloccanti specifici mediatori o stabilizzanti le MCs possono essere presi in considerazione. Comunque, è di massima importanza essere consapevoli che esistono una miriade di malattie e condizioni patologiche da prendere in diagnosi differenziale come ad esempio malattie psichiatriche, cardiovascolari, infettive, endocrinologiche, gastrointestinali, tossiche e oncologiche. In alcuni pazienti, è possibile che non venga diagnosticata una patologia organica ben definita in fase iniziale, quindi un attento follow-up deve essere effettuato per controllare la sua evoluzione clinica.

Quindi, la MCA può essere classificata in una forma lieve e una severa, in una forma acuta, cronica ed episodica e infine in varianti locali e sistemiche (Tab. VI).

Comunque, la MCA severa che soddisfa i criteri della MCAS è di solito sempre associata alla presenza di sintomi acuti se-

veri e ricorrenti che colpiscono più di un organo o apparato spesso con severa ipotensione o anafilassi²⁵⁻²⁷. In assenza di questa sintomatologia, la diagnosi di MCAS è poco probabile.

Criteri di laboratorio

Per soddisfare i criteri diagnostici della MCAS, si deve assistere a un incremento dei mediatori delle MCs (Tab. I). È importante correlare il tempo di rilascio di tali biomarker con l'insorgenza dei sintomi. Il biomarker più specifico della MCA è la triptasi sierica^{26,39-41}. In condizioni basali si tratta di un proenzima privo di attività enzimatica (a-protriptasi o b-protriptasi) che viene escreto fuori dalle cellule (per la maggior parte MCs, ma anche basofili e cellule mieloidi immature). La b-protriptasi è ulteriormente scissa enzimaticamente e trasformata nella triptasi matura con attività proteolitica. La triptasi matura viene quindi immagazzinata nei mastociti granuli e rilasciata durante la degranolazione dei mastociti, raggiungendo il suo picco in circolo entro 1 ora. Per essere considerato significativo è necessario un incremento del livello di triptasi nel siero o nel plasma pari almeno al 20% più 2 ng/mL sopra il basale. I valori sierici di triptasi devono essere misurati tra 1 e 4 ore da un evento sospetto di MCA, in quanto rientrano rapidamente al valore basale e potrebbero non essere trovati amplificati dopo questo periodo^{28,42}. Il valore di triptasi basale deve essere quindi rilevato a distanza di almeno 24-48 ore dall'episodio acuto. Il principale svantaggio di questo criterio diagnostico è la difficoltà nella raccolta dei campioni per eseguire il dosaggio entro questo lasso di tempo.

Altri mediatori possono essere correlati con la MCA, ma in modo meno specifico rispetto alla triptasi, quali i metaboliti urinari dell'istamina (N-metilistamina e 1-metil-4-imidazolo), i metaboliti delle prostaglandine urinarie (PG) ed il leucotriene E4 urinario (LTE4)⁴³⁻⁴⁶. Studi clinici hanno dimostrato che durante i sintomi di anafilassi i pazienti presentano livelli urinari di 9a-11b-prostaglandina F2 (9a-11b-PGF2) significativamente superiori rispetto ai controlli sani⁴⁷. Il massimo incremento di 9a-11b-PGF2 avviene a distanza di 0-3 ore dall'anafilassi, invece il picco di LTE4 si verifica dopo 3-6 ore. Inoltre il livello di LTE4 urinario è maggiore nei pazienti che hanno presentato anafilassi con ipotensione grave rispetto a quelli senza shock anafilattico, differentemente da 9a-11b-PGF2. Inoltre, il livello di 9a-11b-PGF2 si correla con la MCAS idiopatica, mentre la N-MH è un marker più specifico della MCAS clonale⁴⁸.

I dosaggi disponibili in commercio per tali mediatori richiedono la raccolta urine delle ventiquattro ore, sebbene siano accettabili anche tempi di raccolta più brevi o analisi spot³⁹. Il timing migliore per la raccolta dei campioni è di circa 3 ore dopo il sospetto episodio. Il campione dovrebbe essere raccolto a fresco, con la vescica vuota. Non ci sono dati per stabilire quale sia l'incremento specifico che indichi una MCA. Arbitrariamente, è suggerito come indicatore di MCA un incremento dal basale di almeno il doppio per i metaboliti delle prostaglandine e dell'istamina e del 50% per LTE4²⁸. Oppure, viene considerato compatibile con MCAS un incremento del 30% al di sopra del limite superiore dell'intervallo di normalità³⁹. Tuttavia, tali mediatori sono aspecifici ed il loro incre-

mento può essere spia di altre patologie. Pertanto, la misura di questi mediatori va considerata quando non è disponibile il test della triptasi sierica, in caso di risultati non convincenti, o in caso di disponibilità solo dell'urina (e non del sangue) al momento dell'evento.

Infine, è importante documentare il miglioramento clinico con il trattamento terapeutico, in particolare con antistaminici anti-H1 e H2, o altri agenti stabilizzanti dei mastociti, come il cromoglicato sodico o il ketotifene e gli antagonisti dei leucotrieni⁴⁹.

Algoritmo per la diagnosi

Recentemente è stato proposto un algoritmo diagnostico per i casi di sospetta MCAS (Fig. 1)²⁸. Dopo aver stabilizzato clinicamente paziente, vanno esaminate potenziali eziologie e interrogati i criteri di MCAS. Quando i sintomi sono gravi ed episodici, la probabilità di MCAS è piuttosto alta. Al contrario, in caso di sintomi sono meno gravi e/o atipici possono essere applicati i criteri di MCAS, tuttavia, nella maggior parte dei pazienti, non sono soddisfatti. In una fase successiva, va effettuato uno screening per esaminare eventuali disturbi sottostanti, perché nei pazienti con MCAS possono essere presenti malattie che facilitano gli eventi di MCA (es. mastocitosi o allergia). Per quanto riguarda la mastocitosi, vanno considerati le lesioni cutanee tipiche, un livello sierico di triptasi persistentemente elevato ed il rilevamento del KIT D816V nelle cellule

del sangue periferico. A seconda della condizione sottostante, la MCAS viene classificata in MCAS primaria (clonale), MCAS secondaria (di solito ad un'allergia IgE-mediata) e MCAS idiopatica. Nei pazienti con MCAS clonale, la diagnosi finale può essere la mastocitosi sistemica, la mastocitosi cutanea o la MCAS monoclonale (definita da un massimo di due criteri di mastocitosi sistemica). Nello step finale viene stabilito il piano di gestione e trattamento.

Diagnosi differenziale

Come descritto in dettaglio sopra, le MCAS si caratterizzano clinicamente per sintomi acuti e ricorrenti, riconducibili agli effetti dei mediatori dei mastociti a carico di almeno 2 organi/sistemi: cutaneo, gastrointestinale, cardiaco, respiratorio e neuropsichiatrico. Nello specifico, *flushing* e sincope sono molto suggestivi di attivazione dei mastociti.

Tuttavia, un'accurata diagnosi differenziale è d'obbligo giacché numerose altre condizioni cliniche possono presentarsi con sintomi acuti e ricorrenti che coinvolgono 2 o più organi/sistemi e che simulano una MCAS^{26,50}. Una lista delle principali diagnosi differenziali delle MCAS distinte per distretto corporeo coinvolto è riportata in Tabella VII. In aggiunta, sotto un profilo epidemiologico, vale la pena notare che le MCAS sono condizioni rare e che alcune delle condizioni elencate in Tabella VII sono molto più comuni dei disturbi dei mastociti.

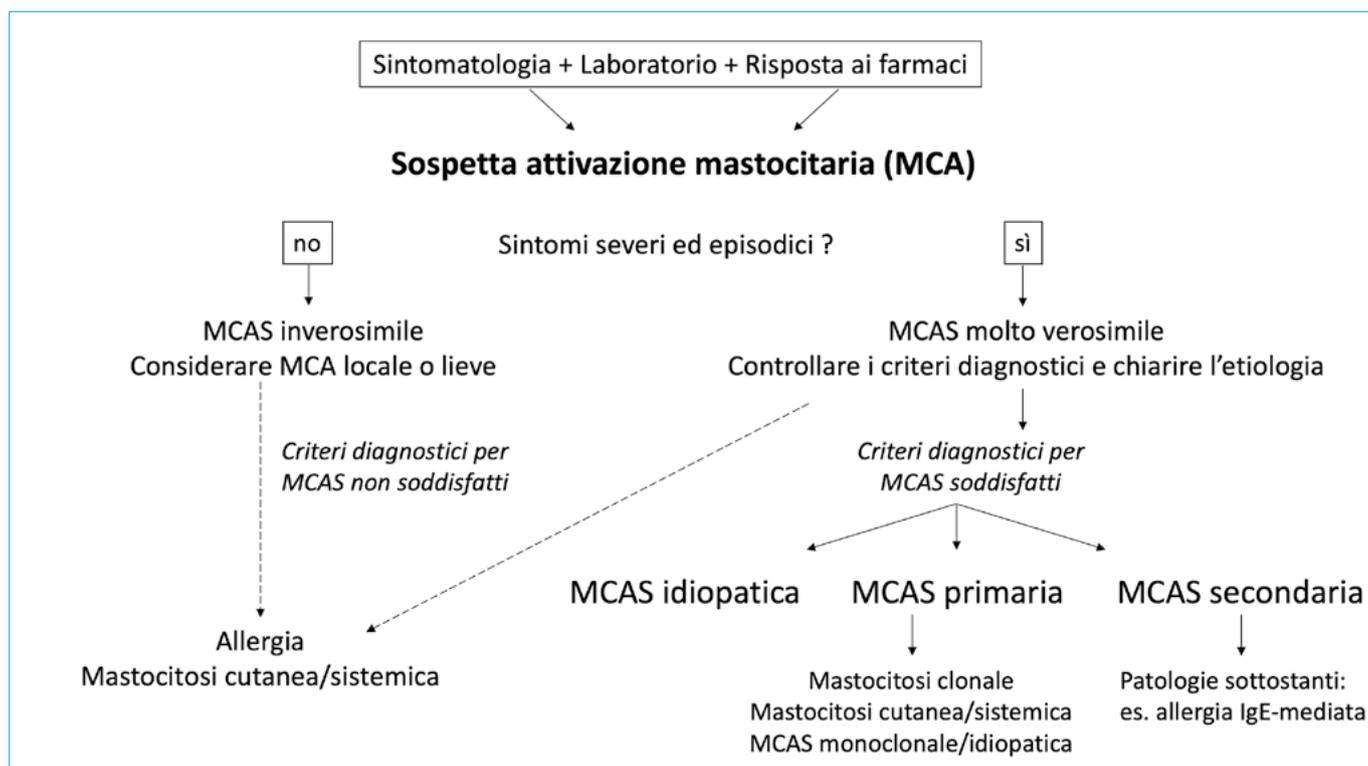


FIGURA 1. Algoritmo diagnostico per la sindrome da attivazione mastocitaria (da Valent et al., 2019²⁸, mod).

Le diagnosi differenziali tipiche includono disidratazione con shock ipovolemico, emergenze endocrinologiche (es. crisi surrenalica), disturbi cardiaci (es. infarto miocardico, miocardite), setticemia (es. sepsi batterica) ed effetti collaterali di farmaci (es. ipotensione da farmaci antipertensivi, tachicardia ed ipomotilità gastrointestinale da sovradosaggio di antistaminico, flushing da glucocorticosteroidi) (Tab. VII). Alcuni pazienti con MCAS possono presentare in aggiunta altri sintomi indotti dall'istamina, quali eruzione cutanea acuta, flushing cronico, cefalea, crampi addominali e diarrea. In tal caso nella diagnosi differenziale, devono essere considerati: disturbi della pelle (es. dermatite atopica o da contatto, rosacea), disturbi endocrini (es. tireopatie, carenza di estrogeni o testosterone, insufficienza surrenalica, carcinoide), disturbi neurologici (es. convulsioni, sincope vaso-vagale, ictus, sclerosi multipla, meningite, disautonomia), disturbi psicologici (es. attacchi di panico, attacchi di ansia, depressione) o malattie gastroenterostinali (es. malattia infiammatoria intestinale) (Tab. VII). Anche reazioni allergiche acute possono non solo associarsi ma anche simulare le MCAS. In quest'ultimo caso, i criteri per MCAS non sono soddisfatti perché la reazione non è abbastanza grave o perché per lo più basofili ma non MC (o solo pochi MC) sono coinvolti. Alcuni pazienti possono avere comorbidità allergiche, dermatografismo, o orticaria ma non MCAS sistemica. In questi casi, i metaboliti dell'istamina e/o i metaboliti PGD2 possono aumentare, ma altri marcatori MC-specifici (inclusa la triptasi sierica) misurati durante l'evento non sono elevati (o solo leggermente) rispetto ai valori basali individuali⁴⁸. È stato altresì descritto che pazienti con forma iperadrenergica di sindrome da tachicardia ortostatica posturale (POTS) e sindrome di Ehlers-Danlos (EDS) possano presentare sintomi simili a quelli delle MCAS, che, tuttavia, non sono stati ricondotti al coinvolgimento delle MC⁵¹.

Tabella VIII evidenzia la rappresentazione dei sintomi tra le principali condizioni che possono simulare una MCAS. In aggiunta a e a supporto dell'espressività clinica, per un'appropriate diagnosi differenziale, possono essere di ausilio indagini laboratoristiche (Tab. IX). In particolare, il livello basale della triptasi sierica può essere leggermente elevato in una serie di condizioni non necessariamente associate ad un aumento del rischio di sviluppare MCAS (Tab. X)⁴¹. Un aumento del livello di triptasi basale può essere rilevato in individui sani, in coloro che hanno ipertriptasemia familiare, nei pazienti con SM asintomatica e in quelli che soffrono di una neoplasia mieloidale clonale di una linea cellulare non MC (es. leucemia mieloidale)⁵²⁻⁵⁸. Inoltre, livelli leggermente elevati di triptasi basale sono rilevabili in pazienti allo stadio terminale di insufficienza renale o infestazioni parassitarie croniche⁴⁰.

Da questa disamina emerge che per pervenire ad una diagnosi corretta sono fondamentali una raccolta anamnestica accurata ed un esame obiettivo attento, insieme ad indagini laboratoristiche orientate su base individuale. Nell'interesse del paziente, l'allergologo deve collaborare con il medico di base del paziente e possibilmente altri medici specialisti in altre discipline in un team multidisciplinare.

TABELLA VII. Principali diagnosi differenziali della MCA (attivazione dei mastociti) e MCAS (sindrome da attivazione dei mastociti) distinte per distretto coinvolto.

Cardiovascolare
<ul style="list-style-type: none"> Infarto miocardico Endocardite / Endomiocardite Stenosi aortica con sincope Versamento pericardico acuto Embolia polmonare
Endocrinologico
<ul style="list-style-type: none"> Ipotiroidismo acuto o ipertiroidismo Ipoglicemia acuta Insufficienza surrenalica Ipopituitarismo Carenza di estrogeni o testosterone Carcinoide Feocromocitoma Tumore midollare della tiroide
Disordini gastroenterostinali
<ul style="list-style-type: none"> Malattia infiammatoria intestinale Tumore secernente VIP (VIPoma) Episodio acuto di morbo di Crohn o colite ulcerosa Intossicazione alimentare Sindrome dell'intestino irritabile Ischemia mesenterica Esofagite eosinofila o gastroenterite Gastroparesi
Disturbi reumatologici ed immunologici
<ul style="list-style-type: none"> Eritema nodoso Lupus eritematoso acuto Vasculite Sindrome da perdita capillare sistemica Episodi allergici che coinvolgono i basofili ma non i mastociti Condizioni meno gravi associate all'attivazione dei mastociti
Malattie infettive
<ul style="list-style-type: none"> Gravi infezioni batteriche o virali ± shock settico Infezione gastroenterostinale acuta con disidratazione Encefalite acuta / Meningite acuta Malattie parassitarie acute (es., Malattia di Chagas acuta) HLO + gastrite con orticaria acuta
Disturbi neurologici / del sistema nervoso centrale
<ul style="list-style-type: none"> Epilessia Emorragia nervosa centrale Intossicazione Sclerosi multipla Disautonomia Condizioni psichiatriche

continua

segue TAB. VII

Malattie della pelle

Angioedema ereditario
 Engioedema acquisito
 Pemfigo volgare
 Lupus eritematosus
 Dermatosi tossiche acute
 Acne rosacea
 Flushing idiopatico
 Orticaria cronica
 Esantema da farmaco

Malattie ematologiche – anemia acuta ± shock ipovolemico

Emorragia gastrointestinale acuta
 Ipermenorrea massiva
 Linfoma periferico a cellule T con prurito + eruzione cutanea

Da Valent et al., 2019²⁸, mod.

HLO: Helicobacter pylori; MCAS: sindrome da attivazione mastocitaria; VIP: peptide intestinale vasoattivo.

Trattamento

La MCAS è generalmente considerata come una condizione incurabile. Sebbene nessun biomarker della sintomaticità o della risposta terapeutica sia ancora convalidato, la tollerabilità e l'efficacia della maggior parte delle terapie provate nella MCAS diventano clinicamente evidenti entro 1-2 mesi. In caso di inefficacia terapeutica, il trattamento dovrebbe essere interrotto⁵⁹. I principi generali della gestione delle MCAS comprendono: evitare i trigger; agire sui mediatori delle MC e trattare le possibili patologie associate; e, in caso di inefficacia di tali misure, passare a terapie di seconda, terza, o quarta linea (Tab. XI)⁴⁹.

Trattamento di prima linea**Escludere altre patologie**

Il primo passo nell'approccio alla gestione dei pazienti con MCAS o SM è escludere altre patologie che possano evocare e/o imitare i sintomi di MCAS o SM, come indicato nel paragrafo sulle diagnosi differenziali (Tab. VII).

Evitare possibili trigger

Escluse altre possibili diagnosi, è necessario poter identificare, per quanto possibile, i trigger specifici al singolo paziente, al fine di evitarli il più possibile. I pazienti devono quindi possibilmente riuscire a riconoscere tali trigger, che possono principalmente includere⁶⁰:

- fattori fisici (il calore, i cambiamenti di temperatura, pressione, freddo o sfregamento, alcune forme di esercizio, emozioni, stress, privazione del sonno); lo stress emotivo soprattutto sembra essere un fattore scatenante principale

in pazienti con MCAS e possibili meccanismi di attivazione delle MC da parte dello stress possono includere il fattore di rilascio della corticotropina e la sostanza P;

- agenti diagnostici e terapeutici (oppiacei, FANS, succinilcolina e molecole contenenti tetraidroisochinolina (THIQ) come atracuronio, rocuronio, chinoloni);
- alcool e alimenti (inclusi quelli che si associano a una liberazione non specifica di istamina o che ne contengono, anche se non ci sono studi clinici controllati per dimostrare che le diete a basso contenuto di istamina sono utili nella gestione dei sintomi da MCA, sebbene i singoli pazienti possano rispondere in modo diverso);
- veleni di imenotteri; e molti altri.

Particolare attenzione deve essere prestata durante interventi chirurgici, procedure invasive, uso di mezzi di contrasto, vaccinazioni e procedure odontoiatriche. I regimi di premedicazione, benché non validati da consensus, prevedono una combinazione di farmaci anti-H₁ e anti-H₂, antagonisti del recettore dei leucotrieni, e prednisone (0,5 mg/kg)⁶⁰.

Un work-up allergologico per allergeni respiratori, alimenti e farmaci è indicato in caso di anamnesi positiva per pregressi sintomi, ma in questi pazienti l'incidenza di allergie non sembra essere superiore a quella della popolazione generale. I pazienti con reazioni sistemiche al veleno di imenotteri richiedono un trattamento con immunoterapia allergenica a tempo indeterminato⁴⁹.

Quando si sospetta una MCAS, le terapie che attivano fortemente il sistema immunitario (come l'utilizzo di vaccini vivi) devono essere somministrate con cautela, poiché tali interventi a volte peggiorano drasticamente la sindrome in modo acuto e/o cronico⁵⁹. Nei pazienti con MCAS, infine, qualsiasi farmaco può indurre sintomi di intolleranza, che sono tuttavia spesso dovuti ai diversi eccipienti, piuttosto che ai principi attivi⁵⁹.

Gestire i sintomi persistenti

I passaggi successivi si concentrano sul trattamento di sintomi specifici legati agli organi (gastrointestinali, dermatologici, ortopedici, cardiovascolari, respiratori, neuromuscolari e psichiatrici) con farmaci appropriati⁶⁰. L'adrenalina autoiniettabile deve essere prescritta a tutti i pazienti con una storia di episodi anafilattici e deve essere presa in considerazione per quelli con mastocitosi, anche se non hanno una storia di anafilassi⁴⁹. La gestione dei diversi sintomi organo-specifici è mostrata in Tabella XII.

Farmaci di prima linea

I marcatori urinari dei mediatori dei mastociti (LTE4, 2,3-dinor-11b-PGF2a LTE4, N-MH) possono essere utilizzati come guida nella scelta della terapia anti-mediatore appropriata, come anche il monitoraggio dei livelli sierici di triptasi durante la comparsa dei sintomi e della loro variazione rispetto ai valori basali⁶⁰.

I farmaci di prima linea sono essenzialmente quelli che permettono un blocco dei recettori dei mediatori delle MC, e quindi principalmente gli antistaminici anti-H₁ e anti H₂⁶⁰. Il regime

TABELLA VIII. Diagnosi differenziale in base ai sintomi che possono simulare una MCAS.

Organo/ Sistema	Patologie/ Sintomi	Dermatologiche			GI		CV			Rsp		NP
		F	U	AE	Da	AP	S	HTN	TC	Ds	W	AO
Cutaneo	Angioedema acquisito	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+
	Angioedema ereditario			+		+	+				+	+
Endocrino	Tireopatie	+	+	+	+	+		+	+			+
	Disturbi surrenalici	+	+		+	+	+		+			+
	Menopausa	+	+			+			+			+
Cardiovascolare (CV)	Aritmie, infarto miocardico	+					+	+	+	+	+	
Gastrointestinale (GI)	Malattia infiammatoria intestinale		+		+	+					+	
	Sindrome dell'intestino irritabile				+	+			+			+
Malattie infettive	Organo- specifiche o sistemiche	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+
Neurogeniche	Ictus						+	+	+			+
Neoplasie	Ematologiche (mieloide)	+	+	+	+							+
	Genito-urinarie		+	+	+	+						
	Carcinoma midollare della tiroide	+				+			+			+
	Carcinoide	+										
	Feocromocitoma	+			+	+					+	+
	VIPoma o altri tumori secernenti	+			+	+						
Patologie autoimmuni	Sistemiche o organo-specifiche	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+
	Vasculiti	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Farmaci	Sindrome serotoninergica	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+
Tossine	SSRI	+				+			+			+
	Reazioni allergiche o tossiche	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Scombroid/histamine	+	+	+	+	+				+	+	+
Psichiatrico	Reazioni tossiche o allergiche	+			+	+	+		+	+	+	+

Da Weiler et al., 2020³⁹, mod.

AE: angioedema; A/O: ansia e/o altri sintomi neuropsichiatrici; AP: dolore / dispepsia addominale; CV: cardiovascolare; Da: diarrea; Derm: dermatologico; DS: dispnea; F: flushing; GI: gastrointestinale; HTN: ipertensione; MCAS: sindrome da attivazione mastocitaria; NP: neuropsichiatrico; Rsp: respiratorio; S: sincope; SSRI: inibitori della ricaptazione della serotonina; TC: tachicardia e/o aritmia; U: orticaria; W: respiro sibilante.

"+": combinazioni di sintomi che possono essere potenzialmente presenti nei pazienti con il disturbo elencato.

iniziale include quindi farmaci ad azione anti-H₁ non sedativi una o due volte al giorno; alcuni Autori consigliano l'associazione di antistaminici H₁ non sedativi e sedativi, a dosi fino a 4 volte la dose raccomandata^{49,60}. Questi farmaci possono essere combinati con un antagonista del recettore H₂, e un inibitore della pompa, se sono presenti sintomi gastrointestinali⁴⁹.

Alcuni pazienti soffrono di episodi anafilattoidi a ripetizione, scarsamente controllati dalla terapia di prima linea: in questi casi, un'infusione continua di difenidramina a 10-14,5 mg/h sembra efficace e sicura nel ridurre drasticamente i tassi di riacutizzazione; tuttavia, i pazienti con tale trattamento ricominciano a presentare sintomi anafilattoidi quando il farmaco viene interrotto⁶¹.

TABELLA IX. Diagnosi differenziale delle MCAS in base ai risultati laboratoristici.

Cellula/ Sistema	Patologie/ Sintomi	Risultati laboratoristici									
		Trypt	N-MH	PG	LTE4	5-HIAA	MTN	TSH	Cort	Cltn	G/VIP
Mastociti	MCAS clonale	+	+	+	+						
	MCAS secondaria	+	+	+	+						
	MCAS idiopatica	+	+	+	+						
Eosinofili	Sindrome ipereosinofilica	+		+	+						
Cutaneo	Angioedema acquisito	+									
Endocrino	Iper- o ipotiroidismo	+						+			
	Disturbi surrenalici								+		
Gastrointestinale	Malattia infiammatoria intestinale		+								
Renale	Insufficienza	+									
Respiratorie	AERD				+						
Neoplasie	Progenitori immaturi mieloidi	+									
	Genito-urinarie			+							
	Carcinoma midollare della tiroide									+	
	Carcinoide					+					
	Feocromocitoma						+				
	VIPoma o altri tumori secernenti										+
Farmaci	Inibitori della pompa protonica										+
Tossine	Sgombroide/		+								
	Istamina										

Da Weiler et al., 2020³⁹, mod.

5-HIAA: Acido 5-idrossiindolo acetico; AERD: malattia respiratoria esacerbata da aspirina; Cltn: calcitonina; Cort: cortisolo; GI: gastrointestinale; G/VIP: gastrina o peptide vasointestinale; LTE4: leucotriene; MCAS: sindrome da attivazione mastocitaria; MTN: metanefrine e/o catecolamine; N-MH: N-metilistamina; PG: metaboliti delle prostaglandine; Trypt: triptasi sierica; TSH: ormone stimolante la tiroide.

“+”: combinazioni di mediatori che possono essere anormali nei pazienti con il disturbo elencato.

Trattamento delle forme non responsive

Farmaci di seconda linea

I pazienti con sintomi refrattari gravi possono trarre beneficio dall'aggiunta di un glucocorticoide. Deve essere trovata la dose più bassa di glucocorticoidi, che mantiene il controllo appropriato dei sintomi⁴⁹.

Il sodio cromoliceato ha dimostrato di fornire un miglioramento dei sintomi della pelle, gastrointestinali e neuropsichiatrici⁶² e la raccomandazione è di iniziare i pazienti con 100 mg al giorno e di aumentare in 8 settimane fino a 400 mg nei bambini e 800 mg nei pazienti adulti, in 4 dosi giornaliere. Gli effetti collaterali sono rari e includono mal di testa e costipazione.

Altri farmaci di seconda linea includono l'idrossiurea, il tamoxifene e il methotrexate⁶⁰.

Farmaci di terza linea

Gli antagonisti dei leucotrieni, come montelukast o zileutone (inibitore della sintesi dei mediatori), possono essere usati come terapie di terza linea o aggiuntive, in particolare in pazienti con sintomi gastrointestinali e urinari refrattari; tuttavia, gli effetti collaterali di questi farmaci, inclusi gli effetti collaterali psichiatrici, dovrebbero essere discussi con il paziente prima del loro utilizzo^{49,59}.

Un altro farmaco utilizzato per la sua capacità di inibire la sintesi dei mediatori è l'acido acetilsalicilico: per ridurre un livello elevato di PGD2 (come riflesso dall'escrezione urinaria di

TABELLA X. Condizioni associate ad un elevato livello basale di triptasi sierica.

Diagnosi	Origine / Fonte cellulare di triptasi
Patologie ematologiche	
Mastocitosi sistemica	Mastociti neoplastici
Leucemia mieloide cronica	Basofili leucemici (immaturi)
Leucemia eosinofila cronica	Mastociti neoplastici
Leucemia basofila cronica	Basofili leucemici (immaturi)
Leucemia basofila acuta	Basofili leucemici (immaturi)
Leucemia mieloide acuta	Blasti
Sindrome mielodisplastica (MDS)	Blasti, basofili, mastociti
Neoplasia mieloproliferativa (MPN)	Blasti, basofili, mastociti
Neoplasia da sovrapposizione MDS/MPN	Blasti, basofili o mastociti
Leucemia mielomastocitica	Blasti e mastociti neoplastici
MPN-eo con mutazioni dei geni codificanti <i>PDGFR</i> o <i>FGFR</i>	Mastociti neoplastici
Patologie non ematologiche reattive	
Disturbi atopici (allergia)	Mastociti
Infezioni croniche da vermi	Mastociti
Altre cause	
Insufficienza renale allo stadio terminale	Mastociti
Ipertriptasemia familiare (alfa)*	Mastociti, altre cellule?
Individui sani	Mastociti?
Risultato falso positivo [†]	

Da Valent et al., 2019²⁸, mod.

FGFR: Recettore del fattore di crescita del fibroblasto 3; MDS: Sindrome mielodisplastica; MPN: Neoplasia mieloproliferativa; PDGFR: recettore del fattore di crescita derivato dalle piastrine

* In questi individui, il gene TPSAB1 che codifica per l'alfa-triptasi è espresso in 2 o anche più copie. In questi pazienti, i livelli di triptasi sono aumentati proporzionalmente al numero di copie del gene alfa triptasi. Inoltre, è leggermente aumentato il numero di mastociti nel midollo osseo, ma finora non ci sono prove che i mastociti con copie aggiuntive degli alleli dell'alfa triptasi abbiano un fenotipo iperattivato. In alcuni di questi pazienti, sono stati descritti sintomi correlati al mediatore, ma sintomi gravi che soddisfano i criteri MCAS sono insoliti e possono indicare la concomitante presenza di un'allergia sottostante o di una sottostante malattia di MC clonale.

[†] Le analisi di nuova generazione dovrebbero evitare questo problema, in particolare i risultati falsi positivi dovuti alla presenza di anticorpi eterofili.

.2,3-dinor-11b-PGF2a), spesso è sufficiente una dose iniziale di 20 mg due volte al giorno, e successivamente aumentata fino a 80 mg. Nei pazienti adolescenti e adulti, la dose può arrivare fino a 650 mg due volte al giorno⁶⁰.

L'omalizumab apporta benefici ai pazienti con attivazione dei mastociti primaria e secondaria e idiopatica^{63,64}. I bambini piccoli con mastocitosi cutanea grave diffusa e gli adulti con orticarioide pigmentosa hanno mostrato un netto miglioramento, grazie a tale trattamento⁶⁵. Inoltre, nella popolazione pediatrica, omalizumab è stato efficace nel controllare l'anafilassi idiopatica e come componente nel trattamento della sindrome di Kounis⁶⁰.

Terapie di quarta linea

Studi sugli inibitori della chinasi, sia sul mercato che sperimentale, hanno prodotto risposte variabili nell'SM che vanno da

nessuna risposta a risposte parziali o addirittura complete⁵⁹. Come per tutti i farmaci utilizzati nella terapia della MCAS, il loro successo terapeutico sembra dipendere fortemente dal singolo paziente, sottolineando ancora una volta l'eterogeneità mutazionale osservata della malattia⁵⁹. In alcuni casi clinici, gli inibitori della chinasi sono stati significativamente efficaci nell'alleviare i sintomi; pertanto, nonostante i potenziali effetti avversi gravi di questi farmaci, una sperimentazione terapeutica può essere giustificata in singoli casi in una fase iniziale⁵⁹. Nel paziente con SM a decorso clinico aggressivo, possono essere proposti farmaci citoriduttivi^{66,67}. Sfortunatamente, le terapie citoriduttive efficaci nella SM attualmente sono poche e tipicamente offrono solo tassi di risposta, qualità e durate modesti.

Le opzioni citoriduttive includono l'interferone α e la 2-clorodeossadenosina (cladribina, 2-CdA). Poiché la risposta all'IFN- α

TABELLA XI. Strategia terapeutica per la gestione dei pazienti con sindrome d'attivazione mastocitaria.

Linea di trattamento	Azioni e terapie possibili
Prima	Confermare la diagnosi
	Evitare i trigger
	Trattare i sintomi persistenti
	Antistaminici anti H1
	Antistaminici anti H2
Seconda	Glucocorticoidi
	Sodio cromoglicato
	Idrossiurea
	Tamoxifene
	Methotrexate
Terza	Montelukast
	Zileutone
	Acido acetilsalicilico
	Omalizumab
Quarta	Inibitori della chinasi
	Interferone- α
	Cladribina
	Polichemioterapia

non dipende dallo stato mutazionale di c-kit, può essere utilizzato con successo per trattare SM in pazienti positivi a c-kit D816V resistenti a imatinib mesilato. Vari studi suggeriscono di utilizzare l'IFN- α , soprattutto in pazienti positivi a c-kit D816V. A un dosaggio di 3-5 MU 3/settimana, e in combinazione con prednisolone, l'IFN- α può portare alla risoluzione completa o parziale dei sintomi o può stabilizzare la malattia⁶⁰. La 2-clorodeossadenosina è generalmente riservata al trattamento di ultima scelta dei pazienti con SM aggressivo che sono refrattari o intolleranti all'IFN- α . Le potenziali tossicità di tale molecola includono mielosoppressione e linfopenia significative e potenzialmente prolungate con aumentato rischio di infezioni opportunistiche⁵⁹.

Infine, la polichemioterapia, compresi i regimi di induzione intensivi del tipo utilizzato nel trattamento della leucemia mieloide acuta, così come la terapia ad alte dosi con salvataggio delle cellule staminali, sono approcci limitati a pazienti rari e selezionati⁵⁹.

Conclusioni

Le sindromi da attivazione MCAS costituiscono una condizione rara che si verifica più frequentemente in pazienti con allergie IgE-dipendenti e / o mastocitosi sistemica (SM), ma raramente anche sulla base di altre condizioni. Dopo aver confermato la presenza di MCAS, dovrebbe essere definita

TABELLA XII. Gestione dei sintomi organo-specifici in pazienti con sindrome d'attivazione mastocitaria.

Apparato	Sintomi comuni	Farmaci possibili
Cute	Prurito, flushing, orticaria, angioedema, dermatografismo	Antistaminici (H1 e H2)
		Montelukast
		Zileutone
		Acido acetilsalicilico
		Ketotifene
	Sodio cromoglicato crema 4%	
Gastroenterico	Diarrea, gonfiore, dolore addominale, nausea, vomito, reflusso	Antistaminici (H1 e H2)
		Inibitori di pompa
		Sodio cromoglicato
		Montelukast
		Zileutone
	Ketotifene	
Neuro-psichiatrico	Cefalea, scarsa concentrazione, confusione, perdita di memoria, ansia, depressione	Antistaminici (H1 e H2)
		Sodio cromoglicato
		Ketotifene
		Acido acetilsalicilico
		Antistaminici (H1 e H2)
Cardiovascolare	Pre-sincope, sincope, tachicardia, ipotensione, ipertensione	Corticosteroidi IM o per os
		Adrenalina IM
		Broncodilatatori inalatori
Respiratorio	Respiro sibilante, respiro corto, edema laringeo	Associazione broncodilatatore/ Corticosteroide inalatori

continua

segue TAB. VII

Apparato	Sintomi comuni	Farmaci possibili
		Antistaminici (H1 e H2)
		Corticosteroidi per os
Osteo-articolare	Osteopenia, osteoporosi, fratture ossee	Calcio, Vitamina D
		Bifosfonati
		Palmidronato
		INF- α
Anafilassi	Adrenalina IM	
	Corticosteroidi IM o per os	
	Riempimento vascolare	
	Antistaminici per os o IV	

Da Molderings et al., 2016⁵⁹; Castells et al., 2019⁶⁰, mod.

l'eziologia sottostante. Nei pochi casi, in cui nessuna malattia sottostante viene identificata si pone diagnosi di "MCAS idiopatica". I criteri diagnostici sono stati stabiliti da una consensus internazionale e dovrebbero essere sempre impiegati. Accanto al criterio clinico e di risposta al trattamento, un marker diagnostico cardine è l'aumento della triptasi correlato all'evento oltre i livelli basali dell'individuo (ossia quelli misurati in assenza di sintomi). Quando l'elevazione della triptasi supera una certa soglia (cioè 20% dal basale più 2 ng/mL) per la diagnosi di MCAS è molto probabile. Le forme meno gravi e localizzate di MCA non soddisfano i criteri di consenso MCAS, ma possono anche essere rilevanti clinicamente e richiedono attenzione da parte del curante. Inoltre, una serie di condizioni e disturbi possono mimare i sintomi di MCA o MCAS. Tali condizioni devono essere considerate in ogni caso, soprattutto quando i criteri MCAS non sono soddisfatti, tanto più che alcune di queste diagnosi differenziali sono gravi o addirittura pericolose per la vita. Poiché non esiste una cura specifica per le MCAS, le scelte terapeutiche per ogni paziente dovrebbero mirare a sintomi specifici. Il trattamento primario è volto ad evitare i trigger che sono stati identificati dal medico e dal paziente e ad associare l'uso di antagonisti dei recettori dell'istamina H₁ e H₂, antagonisti del recettore dei leucotrieni o stabilizzatori mastocitari. Altre terapie sono in corso di studio, ma in alcuni casi il loro utilizzo è limitato in pediatria, mentre in altri ulteriori indagini sono necessarie prima di validarne l'applicazione clinica.

Bibliografia

¹ Schwartz LB. Mast cells and basophils. *Clin Allergy Immunol* 2002;16:3-42.

- ² Metcalfe DD. Mast cells and mastocytosis. *Blood* 2008;112:946-56.
- ³ Galli SJ, Tsai M. Mast cells in allergy and infection: versatile effector and regulatory cells in innate and adaptive immunity. *Eur J Immunol* 2010;40:1843-51.
- ⁴ Falcone FH, Knol EF, Gibbs BF. The role of basophils in the pathogenesis of allergic disease. *Clin Exp Allergy* 2011;41:939-47.
- ⁵ Galli SJ, Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease. *Nat Med* 2012;18:693-704.
- ⁶ Kinet JP. The high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI): from physiology to pathology. *Ann Rev Immunol* 1999;17:931-72.
- ⁷ Nadler MJ, Matthews SA, Turner H, et al. Signal transduction by the highaffinity immunoglobulin E receptor Fc epsilon RI: coupling form to function. *Adv Immunol* 2000;76:325-55.
- ⁸ Marone G, Spadaro G, Patella V, et al. The clinical relevance of basophil releasability. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:1293-303.
- ⁹ Kepley CL, Youssef L, Andrews RP, et al. Multiple defects in Fc epsilon RI signaling in Syk-deficient nonreleaser basophils and IL-3-induced recovery of Syk expression and secretion. *J Immunol* 2000;165:5913-20.
- ¹⁰ MacDonald SM, Vonakis BM. Association of the Src homology 2 domain-containing inositol 5' phosphatase (SHIP) to releasability in human basophils. *Mol Immunol* 2002;38:1323-7.
- ¹¹ Okayama Y, Kashiwakura JI, Matsuda A, et al. The interaction between Lyn and FcεRIβ is indispensable for FcεRI-mediated human mast cell activation. *Allergy* 2012;67:1241-9.
- ¹² Havard S, Scola AM, Kay LJ, et al. Characterization of syk expression in human lung mast cells: relationship with function. *Clin Exp Allergy* 2011;41:378-88.
- ¹³ Valent P, Besemer J, Muhm M, et al. Interleukin 3 activates human blood basophils via high-affinity binding sites. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:5542-6.
- ¹⁴ Bischoff SC, Dahinden CA. c-kit ligand: a unique potentiator of mediator release by human lung mast cells. *J Exp Med* 1992;175:237-44.
- ¹⁵ Sperr WR, Czerwenka K, Mundigler G, et al. Specific activation of human mast cells by the ligand for c-kit: comparison between lung, uterus and heart mast cells. *Int Arch Allergy Immunol* 1993;102:170-5.
- ¹⁶ Komai-Koma M, Brombacher F, Pushparaj PN, et al. Interleukin-33 amplifies IgE synthesis and triggers mast cell degranulation via interleukin-4 in naive mice. *Allergy* 2012;67:1118-26.
- ¹⁷ Peavy RD, Metcalfe DD. Understanding the mechanisms of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:310-5.
- ¹⁸ Metcalfe DD, Peavy RD, Gilfillan AM. Mechanisms of mast cell signaling in anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:639-46.
- ¹⁹ Kalesnikoff J, Galli SJ. Anaphylaxis: mechanisms of mast cell activation. *Chem Immunol Allergy* 2010;95:45-66.
- ²⁰ Akin C, Scott LM, Kocabas CN, et al. Demonstration of an aberrant mast-cell population with clonal markers in a subset of patients with "idiopathic" anaphylaxis. *Blood* 2007;110:2331-3.
- ²¹ Sonneck K, Florian S, Müllauer L, et al. Diagnostic and subdiagnostic accumulation of mast cells in the bone marrow of patients with anaphylaxis: monoclonal mast cell activation syndrome. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;142:158-64.
- ²² Bonadonna P, Perbellini O, Passalacqua G, et al. Clonal mast cell di-

- sorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:680-6.
- ²³ Hamilton MJ, Hornick JL, Akin C, et al. Mast cell activation syndrome: a newly recognized disorder with systemic clinical manifestations. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:147-152.e2.
- ²⁴ Valent P, Horny HP, Triggiani M, et al. Clinical and laboratory parameters of mast cell activation as basis for the formulation of diagnostic criteria. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156:119-27.
- ²⁵ Akin C, Valent P, Metcalfe DD. Mast cell activation syndrome: proposed diagnostic criteria. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1099-104.
- ²⁶ Valent P, Akin C, Arock M, et al. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157:215-25.
- ²⁷ Valent P. Mast cell activation syndromes: definition and classification. *Allergy* 2013;68:417-24.
- ²⁸ Valent P, Akin C, Bonadonna P, et al. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mast cell activation syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1125-1123.e1.
- ²⁹ Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis. 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood* 2017;129:1420-7.
- ³⁰ Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* 2019;94:363-77.
- ³¹ Serafin WE, Austen KF. Mediators of immediate hypersensitivity reactions. *N Engl J Med* 1987;317:30-4.
- ³² Holgate ST, Robinson C, Church MK. The contribution of mast cell mediators to acute allergic reactions in human skin and airways. *Allergy* 1988;43:22-31.
- ³³ Theoharides TC, Valent P, Akin C. Mast cells, mastocytosis, and related disorders. *N Engl J Med* 2015;373:163-72.
- ³⁴ Butterfield JH, Weiler CR. Prevention of mast cell activation disorder-associated clinical sequelae of excessive prostaglandin D(2) production. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;147:338-43.
- ³⁵ Gordon JR, Burd PR, Galli SJ. Mast cells as a source of multifunctional cytokines. *Immunol Today* 1990;11:458-64.
- ³⁶ Vadas P, Gold M, Perelman B, et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med* 2008;358:28-35.
- ³⁷ Vadas P, Perelman B, Liss G. Platelet-activating factor, histamine, and tryptase levels in human anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:144-9.
- ³⁸ Mukai K, Tsai M, Saito H, et al. Mast cells as sources of cytokines, chemokines, and growth factors. *Immunol Rev* 2018;282:121-50.
- ³⁹ Weiler CR. Mast cell activation syndrome: tools for diagnosis and differential diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:498-506.
- ⁴⁰ Baretto RL, Beck S, Heslegrave J, et al. Validation of international consensus equation for acute serum total tryptase in mast cell activation: a perioperative perspective. *Allergy* 2017;72:2031-4.
- ⁴¹ Valent P, Sperr WR, Sotlar K, et al. The serum tryptase test: an emerging robust biomarker in clinical hematology. *Expert Rev Hematol* 2014;7:683-90.
- ⁴² Schwartz LB. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:451-63.
- ⁴³ Metcalfe DD, Pawankar R, Ackerman SJ, et al. Biomarkers of the involvement of mast cells, basophils and eosinophils in asthma and allergic diseases. *World Allergy Organ J* 2016;9:7.
- ⁴⁴ Butterfield JH, Ravi A, Pongdee T. Mast cell mediators of significance in clinical practice in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2018;38:397-410.
- ⁴⁵ Van Gysel D, Oranje AP, Vermeiden I, et al. Value of urinary N-methylhistamine measurements in childhood mastocytosis. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:556-8.
- ⁴⁶ Butterfield JH. Increased leukotriene E4 excretion in systemic mastocytosis. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2010;92:73-6.
- ⁴⁷ Ono E, Taniguchi M, Mita H, et al. Increased production of cysteinyl leukotrienes and prostaglandin D2 during human anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2009;39:72-80.
- ⁴⁸ Ravi A, Butterfield J, Weiler CR. Mast cell activation syndrome: improved identification by combined determinations of serum tryptase and 24-hour urine 11beta-prostaglandin2alpha. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:775-8.
- ⁴⁹ Akin C. Mast cell activation syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:349-55.
- ⁵⁰ Valent P, Akin C. Doctor, I think I am suffering from MCAS: differential diagnosis and separating facts from fiction. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1109-14.
- ⁵¹ Bonamichi-Santos R, Yoshimi-Kanamori K, Giavina-Bianchi P, et al. Association of postural tachycardia syndrome and Ehlers-Danlos syndrome with mast cell activation disorders. *Immunol Allergy Clin N Am* 2018;38:497-504.
- ⁵² Sperr WR, Jordan JH, Baghestanian M, et al. Expression of mast cell tryptase by myeloblasts in a group of patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2001;98:2200-9.
- ⁵³ Klion AD, Noel P, Akin C, et al. Elevated serum tryptase levels identify a subset of patients with a myeloproliferative variant of idiopathic hypereosinophilic syndrome associated with tissue fibrosis, poor prognosis, and imatinib responsiveness. *Blood* 2003;101:4660-6.
- ⁵⁴ Sperr WR, El-Samahi A, Kundi M, et al. Elevated tryptase levels selectively cluster in myeloid neoplasms: a novel diagnostic approach and screen marker in clinical haematology. *Eur J Clin Invest* 2009;39:914-23.
- ⁵⁵ Sperr WR, Pfeiffer T, Hoermann G, et al. Serum-tryptase at diagnosis: a novel biomarker improving prognostication in Ph(p) CML. *Am J Cancer Res* 2014;5:354-62.
- ⁵⁶ Lyons JJ, Yu X, Hughes JD, et al. Elevated basal serum tryptase identifies a multisystem disorder associated with increased TPSAB1 copy number. *Nat Genet* 2016;48:1564-9.
- ⁵⁷ Sabato V, Chovanec J, Faber M, et al. First identification of an inherited TPSAB1 quintuplication in a patient with clonal mast cell disease. *J Clin Immunol* 2018;38:457-9.
- ⁵⁸ Lyons JJ. Hereditary alpha tryptasemia: genotyping and associated clinical features. *Immunol Allergy Clin North Am* 2018;38:483-95.
- ⁵⁹ Molderings GJ, Haenisch B, Brettner S, et al. Pharmacological treatment

- options for mast cell activation disease. *Nauntn Schmiedebergs Arch Pharmacool* 2016;389:671-94.
- ⁶⁰ Castells M, Butterfield J. Mast cell activation syndrome and mastocytosis: initial treatment option and long-term management. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1097-106.
- ⁶¹ Afrin LB. Utility of continuous diphenhydramine infusion in severe mast cell activation syndrome. *Blood* 2015;126:5194.
- ⁶² Horan R, Sheffer AL, Austen KF. Cromolyn sodium in the management of systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:852-5.
- ⁶³ Carter MC, Robyn JA, Bressler PB, et al. Omalizumab for the treatment of unprovoked anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1550-1.
- ⁶⁴ Molderings GJ, Raithel M, Kratz F, et al. Omalizumab treatment of systemic mast cell activation disease: experiences from four cases. *Intern Med* 2011;50:611-5.
- ⁶⁵ Hughes JDM, Olynyc T, Chapdelaine H, et al. Effective management of severe cutaneous mastocytosis in young children with omalizumab (Xolair). *Clin Exp Dermatol* 2018;43:573-6.
- ⁶⁶ Lim KH, Pardanani A, Butterfield JH, et al. Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. *Am J Hematol* 2009;84:790-4.
- ⁶⁷ Valent P, Sperr WR, Akin C. How I treat patients with advanced systemic mastocytosis. *Blood* 2010;116:5812-7.



RIAP diventa FAD ECM

I contenuti della rivista RIAP rientrano nel programma di Formazione a Distanza promosso dalla SIAIP



4 CORSI 2020 GRATUITI PER I SOCI SIAIP:

- **Immunità e sistema nervoso: le complicanze neurologiche delle immunodeficienze primitive**
- **Anafilassi da esercizio cibo-dipendente o meglio da somministrazione**
- **Le sindromi da attivazione mastocitaria**
- **La gestione della allergia agli imenotteri nel bambino**

Responsabili Scientifici:
Marzia Duse, Gian Luigi Marseglia,
Giampaolo Ricci

Info presto disponibili su www.siaip.it



info@siaip.it



Letteratura in pillole

A cura della Commissione Allergie Alimentari della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP): Marco Sartorio, Enza D'Auria, Caterina Anania, Barbara Cuomo, Fabio Decimo, Giovanni Cosimo Indirli, Violetta Mastro-riilli, Elisabetta Veronelli, Mauro Calvani (*coordinatore*)

THE SEVERITY OF REACTION AFTER FOOD CHALLENGES DEPENDS ON THE INDICATION: A PROSPECTIVE MULTICENTER STUDY

T. Itazawa, Y. Adachi, Y. Takahashi, et al.

Pediatr Allergy Immunol 2020;31:167-74. <https://doi.org/10.1111/pai.13140>

Lo studio di Itazawa et al., pubblicato su *Pediatric Allergy Immunology* nell'ottobre scorso, è il primo lavoro prospettico multicentrico in cui si sia analizzata, in bambini con allergia alimentare sospetta o provata, la gravità della reazione al test di provocazione orale a seconda dell'indicazione dello stesso.

Gli autori hanno selezionato prospetticamente un totale di 5062 pazienti con allergia alimentare provenienti da ben 142 centri del Giappone, con età media 3,8 anni e prevalenza di soggetti maschi (65,2%), che sono stati sottoposti al test di provocazione orale con l'alimento implicato nell'allergia. Hanno suddiviso la popolazione in quattro gruppi di pazienti sulla base dell'indicazione all'esecuzione del Test di Provocazione Orale (TPO): conferma della diagnosi in soggetti con storia clinica ed esami allergologici di primo e secondo livello non dirimenti, verifica del raggiungimento della tolleranza dopo dieta di eliminazione, determinazione della dose tollerata ed identificazione della dose soglia per l'immunoterapia orale.

Gli autori hanno incluso soggetti affetti da allergie a vari alimenti ma hanno concentrato le analisi statistiche sui tre allergeni più frequenti nella popolazione in studio, e cioè uovo, proteine del latte vaccino e grano, allergeni peraltro tra i più rilevanti nella popolazione globale. Sono state quindi registrate le reazioni al test di provocazione e la necessità di somministrare adrenalina in caso di reazioni gravi. La severità delle reazioni è stata valutata secondo uno score di gravità dei sintomi adattato da Sampson, che permette di identificare 5 gradi di reazione a seconda degli apparati colpiti e dell'entità del loro coinvolgimento: il grado 1 non è considerato anafilassi in quanto presente coinvolgimento dei soli apparati cutaneo ed oro-faringeo, il grado 5 corrisponde invece ad una grave anafilassi con coinvolgimento multisistemico. Nello studio si sono registrati il 44,6% di test positivi, con percentuali abbastanza sovrapponibili per i diversi allergeni (uovo 43,5%, latte vaccino 54,6%, grano 55%) con una rilevante prevalenza delle reazioni di grado 1 e 2, ed un 8,5% di reazioni severe, cioè di grado 4 e 5.

In questo studio gli autori hanno evidenziato la presenza di una associazione statisticamente significativa tra l'esito del TPO e l'indicazione al suo svolgimento, ed in particolare è emerso che i test eseguiti per identificare la dose soglia per l'immunoterapia orale (OIT) sono più spesso associati a reazioni di grado 4 e 5 rispetto a quanto non accada nei TPO eseguiti per confermare la diagnosi di allergia alimentare o dimostrare l'acquisizione di tolleranza. Hanno evidenziato inoltre che i TPO eseguiti per determinare la dose tollerata sono significativamente associati ad un maggior impiego di adrenalina.

L'analisi delle caratteristiche epidemiologiche dei pazienti con reazioni al TPO di grado 4 e 5 che abbiano ricevuto adrenalina rispetto ai pazienti non trattati con adrenalina non ha mostrato differenze significative, così come differenze statisticamente significative non sono emerse nel confronto tra il tempo d'esordio dei sintomi o l'alimento somministrato al TPO. I pazienti che hanno ricevuto adrenalina sono quelli che hanno sviluppato sintomi circolatori e neurologici, mentre il gruppo dei non trattati con adrenalina mostra più frequentemente sintomi respiratori; gli autori sostengono che l'utilizzo immediato di broncodilatatori nei pazienti

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

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

asmatici possa favorire una risoluzione dei sintomi senza impiego di adrenalina.

I dati ottenuti evidenziano infine che alcuni TPO hanno causato reazioni severe anche dopo un'ora dall'ultima somministrazione dell'alimento in causa, ma che nessun TPO ha causato reazioni severe più di tre ore dopo l'ultima dose, ricordandoci che, quando viene eseguito un TPO, il bambino deve essere mantenuto in osservazione per almeno 2 ore.

Lo studio ha inoltre confermato quello che l'esperienza clinica ci suggerisce e cioè che le reazioni più severe al TPO si verificano in quei pazienti in cui il test viene svolto nell'ambito di una OIT o per determinare la dose minima tollerata. Gli autori suggeriscono che la gravità delle reazioni nel gruppo dei pazienti che eseguono il TPO nell'ambito di un percorso di desensibilizzazione possa essere spiegato da due fattori. Da una parte, in questa sottopopolazione sono compresi bambini con allergie persistenti e quindi più proni a reazioni severe, dall'altra i protocolli della OIT proprio per la tipologia di pazienti a cui sono dedicati quasi necessariamente esitano in sintomi "oggettivi", spesso anche severi, tali da considerare il test positivo.

Tra i limiti dello studio gli autori riconoscono l'assenza di un protocollo unificato per l'esecuzione del test e soprattutto, problematica non certo circoscritta al solo studio in oggetto, per l'interpretazione dei sintomi durante test di provocazione (e di conseguenza anche quando interrompere il test) che resta ancora uno dei problemi principali relativo al test di provocazione. Questo lavoro sottolinea ancora una volta l'importanza di effettuare il test di provocazione nella pratica clinica al fine di porre una diagnosi certa di allergia alimentare, dal momento che allo stato attuale non esistono ancora test diagnostici in grado di predire con certezza l'outcome del TPO. Tuttavia, i dati dello studio ci ricordano che durante il TPO si può assistere a reazioni avverse anche severe, che richiedono l'impiego di adrenalina. Seppur non si siano registrati casi di anafilassi fatale in questa popolazione di oltre 5000 soggetti, due casi sono stati purtroppo di recente descritti in letteratura, nel 2017¹ e nel 2019². E il secondo, in particolare si è verificato proprio in un Ospedale a seguito di un TPO effettuato per determinare la dose soglia prima di iniziare la OIT, a ulteriore conferma che questi TPO sono a maggior rischio di reazioni gravi. Poiché, come gli stessi autori sottolineano, è verosimile attendersi che il numero di test eseguiti nell'ambito dei percorsi di desensibilizzazione sia destinato ad aumentare, data anche dalla recente disponibilità delle Linee Guida Europee sull'OIT per alimenti che identificano con chiarezza i soggetti potenzialmente candidati, è necessario implementare quanto più possibile le misure di sicurezza durante tutti i TPO, ma soprattutto in questi ultimi.

Bibliografia

- 1 Cox AL, Nowak-Wegrzyn A. Innovation in food challenge tests for food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2018;18:74. <https://doi.org/10.1007/s11882-018-0825-3>
- 2 Pouessel G, Beaudouin E, Tanno LK, et al. Food-related anaphylaxis fatalities: analysis of the Allergy Vigilance Network® database. *Allergy* 2019;74:1193-1196. <https://doi.org/10.1111/all.13717>

A cura della Commissione Dermatite Atopica della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP): commento redatto da Elena Carboni

MECHANICAL SKIN INJURY PROMOTES FOOD ANAPHYLAXIS BY DRIVING INTESTINAL MAST CELL EXPANSION

J.-M. Leyva-Castillo, C. Galand, C. Kam, et al.

Immunity 2019;50:1262-75.e4.

<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.023>

SCRATCHING BENEATH THE SURFACE: LINKING SKIN PATHOLOGY WITH FOOD ALLERGY

M. Cherrier, N. Cerf-Bensussan

Immunity 2019;50:1124-6.

<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.04.013>

Introduzione

Il legame tra dermatite atopica (DA) e allergia alimentare (AA) è ancora oggi argomento di discussione. È ormai noto che la DA sia un fattore predisponente per l'AA, patologia che interessa circa il 6% dei bambini e il 3% degli adulti negli Stati Uniti, numeri probabilmente destinati ad aumentare nel tempo.

Nell'AA il ruolo della pelle è ambivalente, da una parte il contatto cutaneo con gli allergeni può portare a una sensibilizzazione di tipo IgE-mediata, dall'altra parte la pelle può essere un mezzo attraverso il quale si può indurre la tolleranza.

Il sintomo più grave dell'AA, potenzialmente rischioso per la vita stessa del paziente, è l'anafilassi. La fisiopatologia dell'anafilassi coinvolge la degranolazione dei mastociti e il rilascio di mediatori e citochine dopo il riconoscimento dell'antigene da parte delle IgE legate al FcεRI sulla superficie del mastocita. Sappiamo che la presenza di IgE specifiche contro antigeni alimentari e il loro tasso sierico non correlano necessariamente con la positività del test di provocazione orale né con la gravità della reazione nel caso di test di provocazione orale positivo. Altri fattori, diversi dalle IgE, sono infatti richiesti per scatenare un'anafilassi. Un fattore importante è il numero di mastociti presenti a livello intestinale, in grado di controllare sia la permeabilità intestinale sia, di conseguenza, l'assorbimento dell'antigene, che è fondamentale nell'anafilassi cibo correlata. L'espansione del pool di mastociti a livello intestinale è, infatti, associata ad un aumento della suscettibilità all'anafilassi.

L'esposizione cutanea ad allergeni alimentari nei bambini e nei modelli murini predispone all'AA IgE mediata e sottolinea il ruolo della

pelle. Nei pazienti affetti da DA, le IgE contro antigeni alimentari possono essere elevate e l'associazione tra sensibilizzazione IgE mediata e anafilassi è più stretta in questi soggetti rispetto al resto della popolazione. Inoltre, nei pazienti affetti da DA il numero di cellule IgE⁺ presenti a livello intestinale è maggiore e la permeabilità intestinale aumentata.

Gli Autori dello studio hanno messo in luce i meccanismi di comunicazione che avvengono tra cute e intestino che sono in grado di portare all'espansione del pool intestinale di mastociti e promuovere, in questo modo, l'anafilassi.

Il danno meccanico cutaneo stimola l'espansione dei mastociti a livello intestinale

Per riprodurre il danno cutaneo causato dal grattamento che si verifica nella DA, gli Autori hanno utilizzato il danno indotto dallo scollamento del nastro adesivo sulla pelle di un modello murino.

Il danno meccanico a livello cutaneo causa un'espansione selettiva dei mastociti a livello della mucosa e della sottomucosa del digiuno e del duodeno, indipendentemente dal microbiota intestinale. Questo suggerisce che il segnale di pericolo, rilasciato in risposta al danno cutaneo, attiva la comunicazione cute-intestino che culmina nell'espansione del pool di mastociti e nella loro maturazione e attivazione.

Il danno cutaneo aumenta la permeabilità intestinale e promuove l'anafilassi

Gli Autori hanno dimostrato il ruolo cruciale dei mastociti intestinali sia nell'aumentare la permeabilità intestinale che nel scatenare un'anafilassi. È stato osservato che, dopo la somministrazione orale di una perossidasi, la sua concentrazione aumenta nel siero in modelli murini *wild-type*, mentre in modelli murini privi di mastociti e privi di mastociti a livello intestinale non si riscontra tale aumento.

Inoltre, è stato notato che l'anafilassi dopo un challenge con ovalbumina in un topo sensibilizzato era scatenata dal danno cutaneo nel topo *wild-type* ma non nel modello murino privo di mastociti a livello intestinale. Si sono avuti risultati simili in topi che erano stati attivamente o passivamente sensibilizzati con IgE specifiche e ciò prova che l'effetto del danno cutaneo non è dovuto all'aumento della produzione di IgE.

L'IL-33 originata dai cheratinociti e l'IL-25 originata dalle cellule intestinali, sono essenziali per l'espansione del pool mastocitario indotta dal danno cutaneo

Nella seconda parte dell'articolo gli Autori hanno delucidato il meccanismo che connette il danno meccanico cutaneo all'accumulo e all'attivazione dei mastociti a livello intestinale.

Nello specifico, tre allarmine l'IL-33, l'IL-25 e il TSLP sono indotte dai segnali di pericolo a livello tissutale e giocano un ruolo chiave nel reclutare una risposta di tipo Th2 associata alla produzione di IgE e all'attivazione mastocitaria.

Gli Autori hanno mostrato che il danno cutaneo causa un aumento dell'espressione locale e del rilascio delle citochine epiteliali, quali l'IL-33 e il TSLP, ma non dell'IL-25, anche se solo l'IL-33 è stata ritrovata a livello sistemico. Esperimenti sui topi deficiari dei recettori di entrambe le interleuchine, hanno mostrato che sia l'IL-25 sia l'IL-33 sono fondamentali per l'espansione mastocitaria intestinale successiva al danno cutaneo. Studi eseguiti su topi deficiari selettivamente di una o dell'altra interleuchina hanno dimostrato che l'IL-33, originata dai cheratinociti, è importante per l'espansione mastocitaria intestinale indotta dal danno cutaneo. Al contrario, l'IL-25 non gioca un ruolo importante a questo livello e questo correla con la sua assenza a livello sistemico. L'espansione mastocitaria intestinale è però inibita nei topi privi di IL-25 a livello delle *tuft cells* intestinali e questo dimostra che queste cellule sono un importante fonte di IL-25. Il danno cutaneo quindi provoca un aumento delle *tuft cells* con conseguente aumento dell'espressione dell'mRNA dell'IL-25.

ILC2 sono essenziali per l'espansione intestinale delle cellule mastocitarie indotta dal danno meccanico cutaneo

Le cellule linfoidi innate di gruppo 2 (ILC2) sono mediatori fondamentali nella comunicazione cute-intestino. Questo è stato evidenziato dall'osservazione che l'assenza di ILC2 in un modello murino inibisce la capacità del danno meccanico di provocare l'espansione del pool mastocitario intestinale. Il danno cutaneo causa l'espansione e l'attivazione delle ILC2 intestinali, fenomeno evidente dall'aumento dell'espressione delle citochine di tipo 2 come l'IL-4, l'IL-5 e l'IL-13.

L'IL-33 originata dai cheratinociti e l'IL-25 originata dalle cellule intestinali guidano l'espansione e l'attivazione delle cellule intestinali ILC2 successiva al danno meccanico cutaneo

I recettori dell'IL-33 e dell'IL-25 causano l'espansione delle ILC2 in vivo e la proliferazione e la secrezione di citochine in vitro. L'espansione e l'attivazione delle ILC2 intestinali è inibita in modelli murini privi dei due recettori. Questo dimostra che le due interleuchine giocano un ruolo non ridondante, suggerendo che probabilmente in vivo è necessaria una loro sinergia per arrivare all'espansione e attivazione delle ILC2 intestinale.

Un circuito a catena porta all'espansione e all'attivazione delle cellule intestinali ILC2s e delle tuft cells dopo il danno meccanico cutaneo

Gli Autori dimostrano che dopo un danno meccanico cutaneo le ILC2s e le *tuft cells* partecipano a un circuito a catena che amplifica la loro espansione e attivazione. Dopo il danno cutaneo, i livelli aumentati di IL-22 attivano le ILC2s intestinali a produrre IL-13 e IL-4 che portano all'espansione delle *tuft cells* e up-regolano la loro produzione

di IL-25 che amplifica la produzione di IL-13 e IL-4 da parte delle ILC2. L'IL-4 conduce all'espansione e all'attivazione dei mastociti intestinali. Successivamente i mastociti portano all'aumentano della permeabilità intestinale agli antigeni alimentari e promuovono l'anafilassi.

I mastociti duodenali sono aumentati nei pazienti con DA

Per supportare questa ipotesi gli Autori hanno comparato il numero di mastociti nelle biopsie intestinali di 8 bambini appaiati per età affetti o meno da DA e/o con allergia alimentare o esofagite eosinofila. Hanno osservato che il numero di mastociti duodenali erano significativamente aumentati nei 4 pazienti con DA in fase attiva e con lesioni da grattamento rispetto ai bambini senza DA, anche in assenza di alte concentrazioni di IgE.

Commento

La stretta connessione tra cute e intestino dimostrata in questo studio, pur su modello murino e non umano, supporta le osservazio-

ni cliniche che suggeriscono come il rischio di anafilassi alimentare sia minore dopo un efficace trattamento topico della DA. Lo studio ci permette quindi di sottolineare ulteriormente quanto l'attenta e quotidiana attenzione al ripristino e al mantenimento della barriera cutanea alterata, attraverso l'utilizzo di specifici emollienti e detergenti, sia di particolare importanza nei bambini che presentano DA in concomitanza di allergia alimentare.

Inoltre, è da sottolineare che l'idratazione migliora il circolo vizioso prurito grattamento e contribuisce al ripristino di un microbioma sano, anche questo di particolare importanza in considerazione che la tossina B dello *Stafilococco aureo* è un altro fattore coinvolto nella sensibilizzazione transcutanea.

Lo studio spiega quindi come i bambini affetti da DA ed allergia alimentare possono andare incontro a reazioni più severe quando sono in fase acuta della malattia con lesioni da grattamento evidenti. Interventi volti a inibire e /o a ridurre il grattamento e di conseguenza le lesioni cutanee, potrebbero essere molto utili in questi pazienti al fine di diminuire i rischi attraverso la riduzione del pool intestinale dei mastociti.

Documenti dalle
nostre Commissioni

Diagnosi differenziale dell'orticaria acuta del bambino

A cura della Commissione Orticaria della SIAIP

Domenico Minasi¹ (coordinatore), Sara Manti², Fernanda Chiera³,
Amelia Licari⁴

¹ UOC di Pediatria, Grande Ospedale Metropolitano, Reggio Calabria; ² UOC di Broncopneumologia Pediatrica e Fibrosi Cistica, Ospedale San Marco, Università di Catania; ³ UOC di Pediatria, Azienda Sanitaria Provinciale Crotone; ⁴ UOC di Pediatria, Policlinico San Matteo, Università di Pavia

ABSTRACT

L'orticaria è una manifestazione cutanea molto comune in età pediatrica. In base alla durata dei sintomi cutanei, l'orticaria può essere distinta in acuta e cronica. L'orticaria acuta, che ricorre per meno di sei settimane, è la forma di orticaria di più frequente riscontro in età pediatrica, con una prevalenza superiore al 10%. Nella maggior parte dei casi si tratta di una manifestazione benigna, di lieve entità, di breve durata ed a risoluzione spontanea. Clinicamente, il segno che tipicamente contraddistingue l'orticaria è il pomfo, un'eruzione cutanea che si presenta come un'area eritematosa ed edematosa, intensamente pruriginosa, ben circoscritta e di varia forma, con bordi netti o serpiginosi e con diametro variabile da pochi millimetri a diversi centimetri. In circa il 40% dei casi l'orticaria può associarsi ad angioedema. L'orticaria acuta si associa frequentemente a processi infettivi a carico delle vie aeree superiori o dell'apparato urinario. Più di rado è espressione di patologia allergica e può, in alcuni casi, essere una delle manifestazioni cliniche dell'anafilassi. La diagnosi di orticaria acuta è clinica e richiede un'attenta valutazione della storia anamnestica del paziente ed un accurato esame obiettivo. Nonostante sia una condizione clinica dalle caratteristiche ben definite, l'orticaria acuta può spesso presentarsi in modo variabile da un paziente all'altro e può essere confusa con altre patologie delle cute che si manifestano con eruzioni cutanee e prurito, è quindi fondamentale che il pediatra sia in grado di riconoscerle e differenziarle.

PAROLE CHIAVE: orticaria acuta, neonato, bambino, diagnosi differenziale

CORRISPONDENZA

Domenico Minasi
domenico.minasi@tiscali.it

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

Come citare questo articolo: Minasi D, Manti S, Chiera F, et al. Diagnosi differenziale dell'orticaria acuta del bambino. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2020;34(03):19-30.

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

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

INTRODUZIONE

L'orticaria è una manifestazione cutanea molto comune in età pediatrica. Il segno che tipicamente la contraddistingue è il **pomfo**, un'eruzione cutanea che si presenta come un'area eritematosa ed edematosa, intensamente pruriginosa, ben circoscritta e di varia forma, con bordi netti o serpiginosi e con diametro variabile da pochi millimetri a diversi centimetri (Fig. 1). I pomfi impallidiscono alla digito-pressione e nella maggior parte dei casi scompaiono entro 24 ore senza lasciare esiti¹.

L'orticaria può spesso presentarsi con un andamento a *poussées*. Le lesioni cutanee possono apparire e rapidamente regredire nell'arco temporale di giorni o settimane.

In circa il 40% dei casi l'orticaria può associarsi ad **angioedema** non improntabile dei tessuti cutanei e sottocutanei. L'angioedema è caldo, doloroso più che pruriginoso e regredisce più lentamente rispetto al pomfo, in genere dopo 72 ore dall'esordio. Se l'orticaria può coinvolgere qualunque distretto cutaneo, l'angioedema interessa prevalentemente il volto, le labbra, la lingua, le vie aeree, le estremità degli arti e i genitali. (Fig. 2)¹.

In base alla durata dei sintomi cutanei, l'orticaria può essere distinta in acuta e cronica. L'orticaria che ricorre per più di 6 settimane è definita cronica¹. L'orticaria acuta è la forma di orticaria di più frequente riscontro in età pediatrica. Con una prevalenza superiore al 10%², l'orticaria



FIGURA 1. Pomfi orticarioidi diffusi, pruriginosi e confluenti in placche.



FIGURA 2. Angiedema delle labra in bambino con orticaria acuta.

acuta è infatti la più comune patologia cutanea a questa età dopo l'eczema atopico³. I pazienti atopici hanno un rischio più elevato di sviluppare orticaria, tuttavia l'orticaria nella maggior parte dei bambini non è allergica³.

Nel bambino l'orticaria acuta è prevalentemente una manifestazione benigna, di lieve entità, di breve durata ed a risoluzione spontanea.

In circa il 50% dei casi, l'orticaria acuta si manifesta in corso di episodi infettivi, che interessano soprattutto le prime vie aeree e il tratto gastrointestinale, o fa seguito ad essi. In questi casi è comune in bambini in età prescolare in buone condizioni generali e generalmente non si associa a sintomi sistemici. Le lesioni cutanee si manifestano di solito sotto forma di larghe chiazze eritemato-pomfoidi, anulari o multiformi, che si localizzano più frequentemente al viso, alle mani ed ai piedi, durano da giorni a settimane e possono ripresentarsi (20-30% dei casi) in occasione di successivi episodi infettivi⁴. L'orticaria acuta può anche essere espressione di una reazione anafilattica, una condizione clinica potenzialmente fatale che ogni pediatra deve saper riconoscere.

EZIOLOGIA

Differenti fattori (*triggers*) sono in grado di provocare la comparsa di orticaria e angioedema attraverso meccanismi immunologici (IgE- e non IgE-mediati) e non immunologici caratterizzati dall'attivazione diretta dei mastociti con il conseguente rilascio dei loro precursori infiammatori (Tab. I)³.

Infezioni

Le infezioni sono la principale causa di orticaria acuta nel bambino⁵. Gli agenti infettivi comunemente associati alla comparsa di eruzioni orticarioidi sono i virus respiratori (*Rhinovirus*, *Respiratory Syncytial Virus*, virus parainfluenzali), gli *Herpesvirus* (EBV, HSV), i virus dell'e-

TABELLA I. Meccanismi eziologici e principali fattori scatenanti (*triggers*) dell'orticaria.

Meccanismo eziologico	Fattori scatenanti (<i>triggers</i>)
Immunologico IgE-mediato	Aeroallergeni Allergeni alimentari Veleno di insetti Farmaci Infezioni parassitarie
Immunologico non IgE-mediato	Malattie autoimmuni Infezioni batteriche, virali, fungine Crioglobulinemia Linfomi Vasculiti
Non immunologico	Contatto con allergeni Esposizione al calore, freddo, radiazioni solari, vibrazione, pressione Acqua Farmaci

patite (HAV, HBV, HCV) e l'HIV³. Tra gli agenti batterici prevalgono *Mycoplasma pneumoniae*, la *Chlamydia pneumoniae* e l'*Helicobacter pylori*³. L'orticaria ricorrente può essere invece l'espressione di un'infezione parassitaria, generalmente del tratto gastrointestinale.

Allergie

Un possibile legame con una causa allergica è ipotizzabile nel 10-23% dei casi. Caratteristicamente l'orticaria allergica insorge rapidamente dopo l'esposizione all'allergene (massimo 2 ore), insorge sempre, tutte le volte che il bambino entra in contatto o ingerisce l'allergene ed è di breve durata. La sua peculiarità rispetto all'orticaria infettiva è che può presentarsi sia in forma isolata che nell'ambito di una reazione più grave e potenzialmente fatale come l'anafilassi. Nel 2,7% dei casi, l'esposizione ad allergeni alimentari causa l'insorgenza di orticaria³. Latte, uovo, frutta secca, grano, soia, pesce e crostacei sono gli alimenti che più comunemente possono determinare il rilascio di istamina attraverso un meccanismo IgE-mediato. Meno frequentemente anche alcuni additivi e conservanti alimentari possono determinare la comparsa di orticaria acuta, tuttavia questi triggers risultano frequentemente misconosciuti. In alcuni casi l'orticaria può essere causata da allergeni inalanti come alcuni tipi di polline, i derivati epiteliali di cane e di gatto, gli acari della polvere, oppure da micofiti³. Infine, nell'1,7% dei casi, le punture di api, vespe, calabroni, zanzare, formiche o i morsi di alcuni insetti ed aracnidi possono dar luogo a quadri clinici che variano da pomfi isolati all'orticaria generalizzata, fino all'anafilassi³.

L'assunzione di farmaci si associa ad insorgenza di orticaria acuta nel 5,4% dei casi. Gli antibiotici beta-lattamici possono provocare orticaria acuta mediante un meccanismo immunologico, altri farmaci, come i FANS, possono invece determinare la comparsa di lesioni orticarioidi o angioedema mediante la degranolazione diretta dei mastociti³.

Orticaria fisica

Stimoli fisici come il freddo, il caldo o la pressione possono provocare forme di orticaria localizzata o generalizzata, con lesioni lineari o pomfi piccoli con ampio alone eritematoso².

- *Orticaria dermatografica* compare immediatamente dopo minimo traumatismo della cute e può durare da minuti ad ore. Non si associa ad angioedema.
- *Orticaria da pressione* si manifesta tardivamente nelle zone sottoposte a uno stimolo pressorio.
- *Orticaria da freddo* è indotta da aria o acqua fredda e generalmente coinvolge solo la regione cutanea esposta, risolvendosi nell'arco di un'ora. In alcuni casi può tuttavia associarsi a sintomi sistemici simulando un quadro di anafilassi (asma, dispnea, cefalea, perdita di coscienza).
- *Orticaria da calore* si manifesta dopo l'esposizione a una fonte di calore o alle radiazioni ultraviolette (UV).

Orticaria associata a malattie sistemiche

La persistenza della singola lesione per più di 24 ore deve orientare verso patologie sistemiche che possono manifestarsi con quadri cutanei di orticaria. In patologie autoimmuni come la tiroidite di Ha-

shimoto, il lupus eritematoso sistemico (LES), la sindrome di Sjogren, l'artrite reumatoide, la malattia celiaca, le vasculiti, o le neoplasie (linfoma) possono infatti rendersi evidenti lesioni cutanee di tipo orticariode che presentano spesso un andamento cronico.⁶

DIAGNOSI

La diagnosi di orticaria acuta è clinica e richiede un'attenta valutazione della storia anamnestica del paziente ed un accurato esame obiettivo. In particolare alcuni elementi dell'anamnesi possono essere importanti nell'individuazione di possibili fattori scatenati. Tra questi sono da considerare: 1) la modalità di insorgenza, la morfologia, la distribuzione, l'estensione, il decorso e la durata delle lesioni cutanee, 2) la presenza di angioedema, 3) l'associazione con altri sintomi^{1,7}.

Le indagini diagnostiche non sono generalmente indicate tranne nei casi in cui l'eventuale esecuzione di tests di laboratorio sia indirizzata a confermare un forte sospetto diagnostico emerso dall'anamnesi.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Nonostante sia una condizione clinica dalle caratteristiche ben definite, l'orticaria acuta può presentarsi in modo variabile da un paziente all'altro e può essere confusa con altre patologie delle cute che si manifestano con eruzioni cutanee e prurito⁸.

Nel bambino i quadri clinici che devono essere differenziati dall'orticaria acuta (Tab. IIa,b) sono:

- orticaria multiforme;
- eritema multiforme;
- eritema marginato;
- orticaria vasculitica;
- edema emorragico acuto dell'infanzia;
- reazioni simil-malattia da siero;
- manifestazioni cutanee dell'artrite idiopatica giovanile;
- manifestazioni cutanee delle criopirinopatie;
- mastocitosi;
- pitiriasi rosea.

Orticaria multiforme

L'orticaria multiforme è una reazione di ipersensibilità cutanea prevalentemente mediata da istamina che insorge spesso in bambini in età prescolare sebbene possa manifestarsi anche in neonati e adolescenti. Nella maggior parte dei casi esiste una relazione temporale tra la comparsa dei sintomi ed un recente episodio infettivo febbrile (batterico o virale) o l'assunzione di farmaci (principalmente antibiotici) oppure vaccinazioni⁹.

L'orticaria multiforme è clinicamente caratterizzata dall'improvvisa comparsa di piccole maculo-papule orticarioidi (Fig. 3a) che rapidamente evolvono in modo centrifugo in pomfi larghi e molto estesi, anulari o policiclici con un centro ecchimotico (Fig. 3b), che si associano, in più della metà dei casi, ad angioedema delle mani, dei piedi e del viso, ma senza interessamento laringeo. Il sintomo preva-

TABELLA IIa. Patologie della cute che possono mimare l'orticaria acuta.

Malattia	Orticaria multiforme	Eritema multiforme	Eritema marginato	Orticaria vasculitica	Edema acuto emorragico dell'infanzia	Reazione simil-malattia da siero
Età d'esordio	< 3 anni	10-30 anni	5-15 anni	Rara < 10 anni	6 mesi-2 aa	18 mesi-16 anni
Manifestazioni cutanee	Piccole maculo-papule che evolvono in modo centrifugo in pomfi molto estesi, anulari o policiclici, con un centro ecchimotico Dermatografismo	Caratteristica lesione "a coccarda" con un bordo regolare, rotondeggiante e tre zone concentriche: una zona centrale più scura, una intermedia edematosa e una periferica ad anello, eritematosa talvolta con vescicole. Lesioni "fisse"	Macule di forma anulare o a semicerchi regolari, leggermente rilevate, con un bordo eritematoso rotondo o serpiginoso nettamente delimitato e con un'area centrale più pallida. serpiginoso	Papule pomfoidi, eritematose, purpuree, pruriginose, talora urenti o dolorose. Lesioni "fisse" > 24 ore che regrediscono lasciando un'area dal colorito brunastro	Placche anulari eritematose, purpuriche, con aspetto a "bersaglio"	Piccole papule eritematose che tendono gradualmente ad espandersi delimitando un'area centrale più chiara o leggermente purpurica.
Localizzazione	Viso Tronco Estremità	distribuzione simmetrica in sedi acroposte: gomiti, ginocchia, mani, polsi, piedi, volto.	Tronco, radici degli arti	Viso, tronco, estremità, bordo mani e piedi	Viso, orecchie, estremità distali	Viso, tronco, superficie flessorie delle estremità
Durata delle lesioni	2-12 giorni	2-3 settimane	3-4 settimane	Giorni-settimane	1-3 settimane	2-3 settimane
Coinvolgimento delle mucose	Sì	Raro	No	Sì	No	No
Edema cutaneo e/o angioedema	Sì	Raro	Sì	Sì	Sì	Sì
Triggers	Infezioni Farmaci Vaccinazioni	Infezioni	Infezioni (Streptococco beta-emolitico di gruppo A; Borrelia burgdorferi)	Infezioni, farmaci malattie neoplastiche, malattie autoimmuni	Infezioni, farmaci, vaccinazioni	Infezioni, farmaci,
Sintomi/segni associati	Rari Febbricola, disturbi gastrointestinali, prurito	Brucciore e dolore della zona coinvolta, febbre, malessere generalizzato. Meno frequenti sono le artralgie, i disturbi respiratori e il prurito	Malattia reumatica	Febbre, dolore addominale, artralgie	Febbre, malessere, irritabilità	Malessere, irritabilità, linfoadenopatia, artralgia, splenomegalia difficoltà nella demabulazione.

lente (94%) è il prurito anche se può essere di difficile valutazione nei pazienti più piccoli. Possono essere presenti nel 45% dei casi anche febbre e dermatografismo. Le lesioni cutanee insorgono acutamente, si

localizzano al tronco, alle estremità ed al viso, sono transitorie e persistono nella stessa area per meno di 24 ore. La malattia ha una breve durata, di solito si risolve in 2-10 giorni senza esiti^{10,11}.

TABELLA IIb. Patologie della cute che possono mimare l'orticaria acuta.

Malattia	Artrite idiopatica giovanile	Criopirinopatie	Mastocitosi	Pitiriasi rosea	Tinea corporis
Età d'esordio	< 5 anni	Primi giorni di vita-7 anni	6 mesi-16 anni	10-40 anni	Prima infanzia
Manifestazioni cutanee	Rash, molto fugace, maculo-papuloso, rosa-salmone, pruriginoso	Rash orticarioide, maculo-papulare, diffuso	Maculo-papule tondeggianti o ovalari, polimorfiche, lievemente rilevate, talora pruriginose e di colorito brunoastro. Positività del segno di Darier	"chiazza madre" di forma ovalare, di diametro variabile da 2 a 10 cm, eritemato-squamosa, di colorito roseo-giallastro, ben delimitata da un anello periferico più iperemico e furfuraceo; chiazze analoghe di diversa grandezza con distribuzione ad albero di Natale	Chiazze eritemato-desquamative a margini lievemente rilevati e desquamanti, con possibile presenza di elementi vescicolo-pustolosi; target lesions.
Localizzazione	Tronco, arti	Localizzata Generalizzata	Capo, tronco, arti	Nel lattante: regione frontale e pre-auricolare. Nell'adolescente: tronco, arti	Cute glabra, ad esclusione delle infezioni di piedi, regione palmare e regione inguino-crutale
Durata delle lesioni	Evanescente	Settimane	Temporaneo	1-3 mesi	Fino a 4 mesi
Coinvolgimento delle mucose	No	Sì	No	No	No
Edema cutaneo e/o angioedema	Sì	Sì	No	No	No
Triggers	Infezioni? Altro?	Freddo	Fisico. Segno di Darier positivo (comparsa di un pomfo in seguito ad energico strofinamento di una lesione cutanea)	Infezioni virali (HHV6 e HHV7), batteriche	Contatto diretto con persone o animali (gatti, cani) infetti, o attraverso pettini e spazzole contenenti peli infetti
Sintomi/segni associati	Febbre, artrite, dolore muscolare, epatosplenomegalia, linfadenomegalia, sierositi	Febbre, interessamento articolare di severità variabile, flogosi sistemica, epatosplenomegalia, artrite, lesioni ossee (ipertrofia del nucleo di ossificazione della patella)	Prurito, arrossamento, nausea, vomito, diarrea, dolori addominali, palpitazioni, difficoltà respiratoria, letargia, astenia, sudorazione profusa fino allo shock anafilattico	Rari Prurito lieve	No



FIGURA 3. Caratteristiche dell'orticaria multiforme.

Non sono necessari test di laboratorio, una buona anamnesi e un'attenta valutazione della morfologia delle lesioni sono infatti sufficienti per porre diagnosi.

L'orticaria multiforme deve essere differenziata dall'orticaria acuta, in cui il prurito è intenso, le lesioni non hanno un centro ecchimotico, non si associano a febbre e sono di breve durata, da una reazione simil-malattia da siero, in cui sono presenti febbre, artralgia e linfoadenopatia, dall'eritema anulare centrifugo, dall'orticaria vasculitica e, soprattutto, dall'eritema multiforme in cui le lesioni sono fisse e durano giorni o settimane¹².

Eritema multiforme

L'eritema polimorfo o multiforme è una manifestazione mucocutanea acuta, autolimitante, talvolta ricorrente, dovuta ad una reazione di ipersensibilità nei confronti di fattori infettivi e farmacologici in soggetti geneticamente predisposti¹³.

Le lesioni cutanee presentano un caratteristico aspetto "a bersaglio" e coinvolgono una limitata porzione della superficie cutanea, raramente le mucose.

L'eritema multiforme è stato a lungo considerato come parte di uno spettro più ampio di reazioni cutanee su base immunologica quali l'eritema multiforme minor, l'eritema multiforme maior, la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN). Più recentemente, l'eritema multiforme è stato invece indicato come un'entità clinica distinta dalla SJS e dalla TEN, con una propria eziologia, fisiopatologia e decorso clinico^{14,15}.

Gli agenti eziologici più comunemente associati sono l'*Herpes Simplex Virus* (HSV), il *Mycoplasma pneumoniae* e alcune specie fungine. L'eritema multiforme ricorrente è spesso secondario alla riattivazione dell'HSV. Anche farmaci come barbiturici, idantoina, FANS, penicillina e sulfonamidi possono determinare la comparsa di eritema multiforme dopo 1-3 settimane dall'esposizione¹³. Una percentuale considerevole di casi resta comunque idiopatica.

Sebbene si manifesti maggiormente in pazienti di età compresa tra 10 e 30 anni, l'eritema multiforme può interessare tutte le età. L'eruzione

cutanea è in genere autolimitante, non si accompagna a sintomi prodromici di rilievo e si risolve di solito entro due settimane. La maggior parte dei pazienti presenta un unico episodio anche se sono possibili le recidive.

I sintomi più comuni sono dolore o sensazione di bruciore nella zona interessata, febbre, malessere generalizzato. Meno frequenti sono le artralgie, i disturbi respiratori e il prurito.

Le lesioni insorgono acutamente come macule rossastre ben demarcate che rapidamente evolvono in papule che possono successivamente allargarsi in modo centrifugo confluendo in placche di diversi centimetri di diametro con una porzione centrale che gradualmente diventa purpurica. Le lesioni hanno un caratteristico aspetto "a coccarda" con un bordo regolare, rotondeggiante e tre zone concentriche: una zona centrale più scura, una intermedia, edematosa, e una periferica ad anello, eritematosa talvolta con vescicole (Fig. 4a, b, c) e presentano una tipica distribuzione simmetrica sulle sedi acroposte (gomiti, ginocchia, mani, polsi, piedi, volto). Le lesioni mucose, quando presenti, sono invece vescicolo-bollose e coinvolgono le mucose nasale, genitale, anale, congiuntivale e soprattutto quella orale. La diagnosi di eritema multiforme è clinica. Si basa sul riconoscimento delle lesioni "a coccarda", tipiche, delle lesioni cutanee atipiche, che invece sono rotonde, edematose, palpabili, ma con solo due zone evidenti e un bordo mal definito che ricordano l'eritema multiforme, e su un interessamento della superficie cutanea inferiore al 10%¹³. Gli esami di laboratorio possono confermare il sospetto clinico, soprattutto in presenza di un'anamnesi suggestiva di infezione o esposizione a farmaci, evidenziando nel 36% dei casi, leucocitosi (GB > 10.000 cell/mcl), nel 75% dei casi aumento della PCR (> 0,5 mg/l) e nel 50% incremento della VES¹⁴. La risoluzione del quadro cutaneo avviene nell'arco di 3-5 settimane, senza lasciare sequele.

Eritema marginato

L'eritema marginato è un'eruzione cutanea non pruriginosa caratterizzata da macule di forma anulare o a semicerchi regolari, leggermente



FIGURA 4 (a, b). Caratteristiche lesioni "a coccarda" dell'eritema multiforme.



FIGURA 5 (a, b). Lesioni cutanee dell'eritema marginato.

rilevate, con un bordo eritematoso rotondo o serpiginoso nettamente delimitato e con un'area centrale più pallida. L'eritema marginato si manifesta principalmente sul tronco e sugli arti, raramente sul viso e su altre aree esposte. L'eruzione cutanea è migrante, transitoria, può durare solo ore o qualche giorno, e svanisce senza lasciare esiti. Non è dolorosa, scompare alla digitopressione ed è accentuata dal calore (Fig. 5).

L'esatta fisiopatologia dell'eritema marginato non è chiara, sebbene sia stato suggerito un meccanismo mediato dalla bradichinina¹⁶.

L'eritema marginato è caratteristico della febbre reumatica (< 5%) ma può manifestarsi anche in corso di malattia di Lyme e, meno frequentemente, di glomerulonefrite o sepsi¹⁷. L'eritema marginato inoltre

può precedere o accompagnare l'angioedema ereditario sebbene possa verificarsi anche in modo indipendente. Nel primo caso l'eruzione cutanea si manifesta in circa il 42-58% dei bambini con angioedema ereditario da deficit di C1-INH, compresi i neonati¹⁸. Deve essere distinto dall'orticaria in cui l'eruzione cutanea è pruriginosa, più diffusa e transitoria e costituita da pomfi più o meno grandi e rilevati.

Orticaria vasculitica

L'orticaria vasculitica è un'eruzione cutanea clinicamente simile all'orticaria caratterizzata da papule pomfoidi, eritematose o purpuree, di diversa grandezza, di forma anulare o a bersaglio, con un'area centrale più chiara, che tendono poi ad evolversi trasformandosi in placche più larghe in cui, specie nelle aree anatomiche di pressione, possono essere presenti elementi purpurici o petecchiali. Le lesioni cutanee persistono nella stessa sede per più di 24 ore, in media per 3-4 giorni, al contrario dell'orticaria acuta in cui i pomfi scompaiono rapidamente e migrano di continuo nelle diverse aree del corpo, sono pruriginose ma possono associarsi anche a sensazione di bruciore o dolore (Fig. 6)¹⁵.

La prevalenza dell'orticaria vasculitica non è nota, nei due terzi dei casi si manifesta in donne giovani mentre è rara nel bambino¹⁹.

Clinicamente si distinguono due varianti di orticaria vasculitica: normocomplementemica e ipocomplementemica. Entrambe, in particolare la seconda, possono essere associate a sintomi sistemici come angioedema, artralgie, dolore addominale o toracico, febbre, episclerite, uveite e fenomeno di Raynaud. La forma ipocomplementemica



FIGURA 6. Orticaria vasculitica.

si associa a patologie sistemiche, come l'artrite reumatoide e il lupus eritematoso sistemico, e può insorgere dopo processi infetti sostenuti principalmente da agenti virali (EBV, HBV, HCV).

L'eziopatogenesi della malattia è a tutt'oggi poco chiara. Numerosi autori sostengono che alla base della malattia possa esserci una reazione da ipersensibilità di tipo III contro antigeni non conosciuti con conseguente formazione di immunocomplessi sulle pareti dei vasi sanguigni, successiva attivazione del complemento e chemiotassi neutrofila cui segue il rilascio di enzimi proteolitici, elastasi e collagenasi, capaci di danneggiare la parete vascolare. Anche gli eosinofili potrebbero essere coinvolti nelle prime fasi di sviluppo delle lesioni vascolari. I pazienti con orticaria vasculitica ipocomplementemica hanno maggiori probabilità di presentare autoanticorpi anti C1q e verso cellule endoteliali vascolari. Rara invece è la presenza di autoanticorpi anti-citoplasma dei neutrofili^{20,21}. Istologicamente, l'orticaria vasculitica appare come una vasculite leucocitoclastica che interessa in gran parte i piccoli vasi e le venule post-capillari delle papille dermiche¹³. La diagnosi definitiva richiede l'esecuzione della biopsia cutanea. Nel bambino l'orticaria vasculitica deve essere differenziata da quadri clinici simili quali l'orticaria comune, l'orticaria multiforme, l'edema emorragico acuto dell'infanzia, l'eritema marginato, la porpora di Schonlein-Henoch e da altre vasculiti sistemiche²².

Edema acuto emorragico dell'infanzia

L'edema acuto emorragico dell'infanzia, o malattia di Finkel-Stein, è una rara vasculite leucocitoclastica dei piccoli vasi, che colpisce generalmente bambini di età inferiore a 2 anni¹⁵. Si verifica prevalentemente nei mesi invernali ed è spesso associato o preceduto da infezioni delle vie aeree (*Adenovirus*, *Coxsackievirus B*, streptococchi, stafilococchi, micobatteri), oppure da vaccinazioni o terapie farmacologiche con penicillina, cefalosporine, paracetamolo. Queste osservazioni potrebbero suggerire una patogenesi immunologica mediata da immunocomplessi indotti da stimoli antigenici infettivi o farmacologici.

L'edema acuto emorragico è caratterizzato tipicamente dalla triade febbre, edemi e lesioni cutanee che insorge acutamente. Gli elementi cutanei sono generalmente purpurici ed ecchimotici, con diametro di 1-5 cm ed un aspetto a "coccarda" o a "rosetta" (Fig. 7). Le sedi più colpite sono le orecchie, il volto, gli arti e la regione genitale. Raramente possono essere interessati anche il tronco e le mucose. Istologicamente, l'edema acuto emorragico dell'infanzia è una vasculite leucocitoclastica dei piccoli vasi, in particolare capillari e venule post-capillari del derma (superiore e medio), caratterizzata da infiltrati perivascolari di cellule polimorfonucleate, linfociti ed eritrociti. All'immunofluorescenza si evidenziano depositi di immunocomplessi, fibrinogeno e C3.

Gli esami di laboratorio non evidenziano alterazioni significative o specifiche. Talora sono stati descritti un aumento degli indici di flogosi, leucocitosi ed eosinofilia. Il profilo coagulativo è sempre nella norma. Raramente sono state riportate microematuria o lieve proteinuria, entrambe transitorie. Nonostante il quadro cutaneo possa apparire allarmante, il bambino presenta buone condizioni generali



FIGURA 7. Tipiche lesioni cutanee dell'edema acuto emorragico dell'infanzia.

e non sono riscontrabili complicanze sistemiche né manifestazioni vasculitiche extracutanee. Il decorso della malattia è sempre benigno e la risoluzione spontanea e completa avviene entro 1-3 settimane.

Reazione simil-malattia da siero

Per reazione simil-malattia da siero (Serum sickness-like reaction-SSLR) si intende una reazione immunologica caratterizzata da rash cutaneo ed artralgie, con o senza febbre, che si manifesta a seguito dell'assunzione di farmaci (spesso antibiotici beta lattamici), vaccinazioni o infezioni²³. La prevalenza di questa patologia in età pediatrica non è nota perché poco conosciuta o confusa con altre patologie cutanee come l'orticaria acuta, l'orticaria multiforme, l'eritema multiforme, rash infettivi o altre reazioni a farmaci. Anche la fisiopatologia non è ancora ben definita, tuttavia il meccanismo con cui farmaci o altri agenti attivano questa reazione sembra essere diverso dalla classica SS, perché non legato alla formazione di immunocomplessi circolanti né ad alterati livelli ematici di complemento^{24,25}.

Le manifestazioni cutanee nella SSLR sono prevalentemente di tipo orticarioide con piccole papule eritematose che tendono gradualmente ad espandersi delimitando un'area centrale più chiara o leggermente purpurica. Le lesioni compaiono inizialmente nelle aree flessorie o al tronco per poi coinvolgere potenzialmente tutta la superficie cutanea. Possono anche localizzarsi al volto, in sede labiale o periorbitale, simulando un angioedema ma senza interessamento della lingua e della mucosa buccale. Edema ed eritema possono presentarsi anche alle mani o ai piedi.

A differenza dell'orticaria acuta, le lesioni persistono per giorni nella stessa area. Occasionalmente, possono residuare aree di iperpigmentazione di colore violaceo. A differenza dell'orticaria classica, il prurito nella SSLR è lieve o talvolta assente, possono invece essere presenti dolore e sensazione di bruciore²⁶.

In più dei due terzi dei casi, i pazienti presentano artralgie a carico delle articolazioni metacarpo-falangee, delle ginocchia, dei polsi, delle

caviglie e della spalla. Sono altresì riscontrabili impotenza funzionale e zoppia²⁷. La diagnosi di SSLR è clinica, ad oggi infatti non sono disponibili esami di laboratorio specifici²⁸.

Una volta posta diagnosi di SSLR, il farmaco offensivo deve essere sospeso ed evitato in occasioni future al fine di evitare nuove reazioni, più rapide e gravi²⁴.

Artrite idiopatica giovanile

Nelle malattie reumatiche infantili le manifestazioni cutanee sono molto frequenti e sono spesso così tipiche e caratteristiche da essere inserite nei criteri diagnostici dei diversi quadri clinici. Nel caso dell'esordio sistemico dell'artrite idiopatica giovanile il *rash* cutaneo che si manifesta all'inizio della malattia è patognomonico tanto che l'assenza di questo sintomo specifico rende la diagnosi piuttosto improbabile.

L'artrite idiopatica giovanile (AIG) è una malattia infiammatoria cronica che interessa principalmente le articolazioni. La forma sistemica è caratterizzata dalla presenza di febbre e lesioni cutanee che possono comparire prima dell'artrite o durante il decorso della malattia e si associano ad altre manifestazioni cliniche quali dolore muscolare, epatosplenomegalia, linfadenomegalia e sierositi (pericardite, pleurite). Nell'AIG sistemica durante le puntate febbrili, che si verificano in genere una o due volte al giorno all'incirca alla stessa ora, si evidenzia caratteristicamente un *rash* cutaneo molto fugace, maculo-papuloso, di colore rosa salmone, localizzato soprattutto al tronco e agli arti (Fig. 8)¹³. Le lesioni cutanee sono generalmente di piccole dimensioni, possono essere leggermente pruriginose, anche se solitamente non lo sono e questo è un altro elemento distintivo dall'orticaria comune. ed essere scatenate anche da uno stimolo meccanico (fenomeno di Koebner)¹³.

Le criopirinopatie

Con il termine "criopirinopatie" o CAPS (*Cryopyrin Associated Periodic Syndrome*) si identifica un gruppo di rare malattie autoinfiammatorie che includono la febbre familiare da freddo (FCAS), la sindrome di

Muckle-Wells (MWS) e la sindrome cronica infantile cutanea neurologica articolare (CINCA).

Queste malattie presentano alcuni sintomi comuni come febbre, eruzione orticarioide ed interessamento articolare di severità variabile, che si associano ad un quadro variabile di flogosi sistemica.

Inizialmente descritte come entità cliniche distinte, sono considerate il *continuum* di un'unica condizione la cui gravità dipende dalla mutazione che coinvolge il gene NLRP3 che codifica la criopirina, una proteina che svolge un ruolo cruciale nel controllo della secrezione dell'interleuchina 1 beta.

La FCAS è la condizione clinicamente più lieve, la CINCA quella più severa, mentre i pazienti affetti da MWS presentano un quadro clinico di severità intermedia.

La comparsa di lesioni orticarioidi in epoca neonatale deve indurre il sospetto diagnostico di CINCA. Questa sindrome si manifesta infatti già nei primi giorni di vita con la comparsa di un'eruzione cutanea caratterizzata da maculo-papule diffuse, scarsamente rilevate, di forma anulare e di diverse dimensioni, che presentano un andamento variabile nel corso della giornata (Fig. 9) e non regrediscono mai completamente nel tempo¹⁵.

In questi pazienti il *rash* cutaneo è prevalentemente simmetrico, si di-



FIGURA 8. Tipo *rash* orticarioide in un bambino affetto da AIG ad esordio sistemico.



FIGURA 9. Tipo *rash* orticarioide in un bambino affetto da sindrome CINCA.

istribuisce al tronco o alle estremità risparmiando abitualmente il capo al contrario dell'orticaria in cui i pomfi eritematosi e pruriginosi si distribuiscono in modo asimmetrico in ogni parte del corpo.

Il prurito, molto frequente e fastidioso nell'orticaria, in queste malattie può essere assente o modesto ed è scarsamente responsivo a terapia antistaminica. Le lesioni cutanee possono talvolta suscitare una sensazione di bruciore. Istologicamente la CINCA si caratterizza per un infiltrato di cellule polimorfonucleate in assenza di segni di vasculite o proliferazione delle mast-cellule. Ai segni cutanei si associano sintomi sistemici quali febbre, epatosplenomegalia, artrite, lesioni ossee (ipertrofia del nucleo di ossificazione della patella) ma anche ritardo mentale, sordità, atrofia del nervo ottico, meningiti asettiche.

Mastocitosi

È un gruppo eterogeneo di patologie caratterizzate da un'abnorme proliferazione clonale di mastociti in uno o più organi. Nel bambino le forme cutanee sono quelle più comuni e possono essere distinte in mastocitoma isolato o multiplo, mastocitosi cutanea diffusa ed orticaria pigmentosa. In quest'ultima, la forma più frequente, (70% dei casi), le lesioni si presentano sotto forma di maculo-papule tondeggianti o ovalari, lievemente rilevate e di colorito brunoastro, talvolta pruriginose, di dimensioni variabili (da pochi mm a 2 cm), che si distribuiscono in modo casuale (a "pelle di leopardo") soprattutto al tronco, ma anche agli arti e al cuoio capelluto, molto meno al volto, senza interessare il palmo delle mani e la pianta dei piedi (Fig. 10)²⁹. A volte si possono osservare lesioni bollose transitorie (variante "bollosa") specie nei primi 2 anni di vita. Nell'orticaria pigmentosa la comparsa di nuovi elementi è in genere progressiva nei primi due anni di vita, successivamente le lesioni subiscono una lenta e graduale involuzione che si completa in 5-10 anni senza esiti.

Una caratteristica della mastocitosi è la positività del segno di Darier, ovvero la comparsa di una eruzione eritemato-pomfoide dopo sfregamento meccanico della lesione cutanea per circa 10 secondi.

La diagnosi si basa sulla clinica, sul riscontro di un aumentato numero di mastociti in sezioni biotiche cutanee e sulla presenza della mutazione del gene c-Kit²⁹.

Pitiriasi rosea

La pitiriasi rosea di Gibert è una dermatite eritemato-desquamativa benigna che colpisce prevalentemente soggetti tra i 10 e i 40 anni, sebbene non sia infrequente anche al di sotto dei 10 anni. L'eziologia è sconosciuta anche se sono stati identificati possibili *triggers* virali, in particolare gli herpesvirus HHV6 e HHV7³¹. La caratteristica morfologia delle lesioni cutanee, la distribuzione ed il decorso clinico consentono una diagnosi quasi sempre immediata. Inizialmente compare la cosiddetta "chiazza madre" che si presenta come un'area eritemato-squamosa, di forma ovale, di diametro variabile da 2 a 10 cm, di colorito roseo-giallastro, ben delimitata da un anello periferico più iperemico e furfuraceo localizzata al tronco nel 50% dei casi (Fig. 11). Dopo 5-15 giorni compaiono chiazze analoghe di diversa grandezza. La malattia dura circa 1-2

mesi, manifestandosi con gittate subentranti di lesioni di dimensioni e numero progressivamente ridotte nel tempo^{30,31}. A differenza dell'adulto, nel bambino la pitiriasi rosea non è sempre accompagnata da prurito e può esitare in macchie discromiche senza esiti permanenti.

CONCLUSIONI

In età pediatrica, l'orticaria acuta è prevalentemente una manifestazione benigna, di lieve entità, di breve durata ed a risoluzione spontanea. Nella maggior parte dei casi si associa a processi infettivi a carico delle vie aeree superiori o dell'apparato urinario. Meno frequentemente è espressione di patologia allergica e può in alcuni casi anche essere una delle manifestazioni cliniche dell'anafilassi, una condizione potenzialmente fatale e che richiede un tempestivo intervento terapeutico. Numerose altre patologie dell'infanzia possono presentarsi con lesioni cutanee eterogenee che possono mimare l'orticaria e l'angioedema, ed è quindi fondamentale che il pediatra sia in grado di riconoscerle e differenziarle.



FIGURA 10. Mastocitosi cutanea.



FIGURA 11. Pityriasi rosea di Gibert. La lesione di dimensioni maggiori è la "chiazza madre".

Bibliografia

- 1 Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018;73:1393-414. doi:10.1111/all.13397.
- 2 Lee SJ, Ha EK, Jee HM, et al. Prevalence and risk factors of urticaria with a focus on chronic urticaria in children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017;9:212-9. <https://doi.org/10.4168/aaair.2017.9.3.212>
- 3 Schaefer P. Acute and chronic urticaria: evaluation and treatment. *Am Fam Physician* 2017;95:717-24.
- 4 Capra L, Ricci G, Baviera G, et al. Orticaria acuta: Linee Guida SIAIP. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2012;26(06):19-23.
- 5 Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, et al. The etiology of different forms of urticaria in childhood. *Pediatr Dermatol* 2004;21:102-8. <https://doi.org/10.1111/j.0736-8046.2004.21202.x>
- 6 Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, et al. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1307-13. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.01.043>
- 7 Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1270-7.
- 8 Medscape. Acute urticaria. <https://emedicine.medscape.com/article/137362-overview>. Subscription required. Accessed April 19, 2020.
- 9 Shah KN, Honig PJ, Yan AC. Urticaria multiforme: a case series and review of acute annular urticarial hypersensitivity syndromes in children. *Pediatrics* 2007;119:e1177-83.
- 10 Sempau L, Martín-Sáez E, Gutiérrez-Rodríguez C, et al. Urticaria multiforme: a report of 5 cases and review of the literature. *Actas Dermosifiliogr* 2016;107:e1-5.
- 11 Samorano LP, Fernandez VV, Valente NY, et al. Urticaria multiforme: two cases with histopathological findings. *Allergol Int* 2017;66:154.
- 12 Emer JJ, Bernardo SG, Kovalerchik O, et al. Urticaria multiforme. *J Clin Aesthet Dermatol* 2013;6:34-9.
- 13 Mathur AN, Mathes EF. Urticaria mimickers in children. *Dermatol Ther* 2013;26:467-75.
- 14 Siedner-Weintraub Y, Gross I, David A, et al. Paediatric erythema multiforme: epidemiological, clinical and laboratory characteristics. *Acta Derm Venereol* 2017;97:489-92.
- 15 Auluck FA, Zed C, Williams PM. Erythema multiforme: a review of epidemiology, pathogenesis, clinical features, and treatment. *Dent Clin North Am* 2013;57:583-96.
- 16 Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:1-13.
- 17 Chakraborty PP, Chakraborty M. Erythema marginatum rheumaticum. *IDCases* 2016;4:1-2.
- 18 Rasmussen E, Valente De Freitas P, et al. Urticaria and prodromal symptoms including erythema marginatum in danish patients with hereditary angioedema. *Acta Derm Venereol* 2016;96:373-6.
- 19 Hamad A, Jithpratuck W, Krishnaswamy G. Urticarial vasculitis and associated disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:394-8.
- 20 Athur, AN, Mathes EF. Urticaria mimickers in children. *Dermatol Ther* 2013;26:467-4.
- 21 Sjöwall C, Mandl T, Skattum L, et al. Epidemiology of hypocomplementaemic urticarial vasculitis (anti-C1q vasculitis). *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:1400-7.
- 22 Alexopoulos A, Dakoutrou M, Stefanaki K, et al. Pediatric vasculitis: a single center experience. *Int J Dermatol* 2017;56:1130-8.
- 23 Yorulmaz A, Akın F, Sert A. Demographic and clinical characteristics of patients with serum sickness-like reaction. *Clin Rheumatol* 2018;37:1389-94.
- 24 De Schryver S NE, Ben-Shoshan M. Severe serum sickness-like reaction: challenges in diagnosis and management. *J Clin Exp Dermatol Res* 2015;6.
- 25 Warrington R, Silviu-Dan F, Wong ST. Drug allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018;14(Suppl 2):60.
- 26 Del Pozzo-Magaña BR, Lazo-Langner A. Serum sickness-like reaction in children: review of the literature. *EMJ Dermatol* 2019;7:106-111.
- 27 Patel S. Serum sickness-like reaction in children: A retrospective review. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:AB6.

- ²⁸ Shiari R, Fatemeh RS, Rowshanzamiret E, et al. Clinical and laboratory profile of serum sickness-like reaction in children. *Ind J Rheumatol* 2011;6:173-7.
- ²⁹ Hartmann K, Escribano L, Grattan C, et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:35-45.
- ³⁰ Drago F, Broccolo F, Rebora A. Pityriasis rosea: an update with a critical appraisal of its possible herpes viral etiology. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:303-18.
- ³¹ Ugazio AG, Marseglia GL. *Immunologia e allergologia pediatrica* – Nuova edizione. Pisa: Pacini Editore 2019.