

Questionario ECM FAD
disponibile dal 29 gennaio 2021 su:
www.siaip.it

Allergia al veleno di imenotteri in età pediatrica

A cura della Commissione Malattie Allergiche Rare della SIAIP
Elio Novembre¹ (coordinatore), Mattia Giovannini¹, Francesca Mori¹, Simona Barni¹,
Francesca Saretta², Stefania Arasi³, Riccardo Castagnoli⁴, Lucia Liotti⁵,
Carla Mastrotrilli⁶, Luca Pecoraro⁷, Lucia Caminiti⁸

¹ SODc Allergologia, Dipartimento di Pediatria, Ospedale Pediatrico Universitario Meyer, Firenze; ² Ospedale Latisana-Palmanova, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine; ³ 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; ⁴ Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ⁵ UOC Pediatria, Ospedale Civile Senigallia, Senigallia; ⁶ UO Pediatria e Pronto Soccorso, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari; Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Parma; ⁷ Clinica Pediatrica, ASST Mantova, Mantova; Dipartimento di Medicina, Università di Verona, Policlinico GB Rossi, Verona; ⁸ Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva "Gaetano Barresi", UOS di Allergologia Pediatrica, UOC di Pediatria, AOU Policlinico Gaetano Martino, Messina

PAROLE CHIAVE: allergia, anafilassi, imenotteri, insetti, diagnosi, immunoterapia, prevenzione, pediatria

Gli insetti pungitori e gli allergeni inoculati

(Luca Pecoraro, Elio Novembre)

L'allergia al veleno di imenotteri rappresenta un'importante causa di morbilità e mortalità sia in età adulta che in età pediatrica. Si stima che il 56-94% dei soggetti sia stato punto da un imenottero almeno una volta nel corso della vita ¹.

Le specie di imenotteri responsabili delle reazioni allergiche, rappresentate da api e vespe, sono diffuse su tutto il territorio italiano, anche se con percentuali di distribuzione differenti tra le varie regioni. Da un punto di vista tassonomico, gli imenotteri sono divisi in famiglie, tra cui si annoverano quella delle *Apidae*, a cui appartengono api (*Apis mellifera*) e bombi (*Bombus*), quella delle *Vespidae*, a sua volta divisa nelle sottofamiglie di *Vespinae*, di cui fanno parte vespe (il calabrone ne è un particolare tipo), vespe, dolichovespe, e *Polistinae*, la cui specie principale in Europa è la *Polistes dominula* ². Anche se meno diffusa, ma ugualmente importante, è una particolare specie di vespa, la *Vespa velutina nigrithorax*, la cui presenza è stata riscontrata in Liguria, Piemonte ed Emilia-Romagna, predatrice delle api, ma anche capace di indurre reazioni anafilattiche nell'uomo ³. Al contrario, il bombo è scarsamente aggressivo. Infine, sempre dal punto di vista tassonomico, anche le formiche fanno parte dell'ordine degli imenotteri, sebbene in Italia non siano riportati casi di reazioni allergiche in seguito a puntura di formica, soprattutto per l'assenza sul nostro territorio di specie di formiche dotate di un aculeo funzionale, a differenza di quanto è stato descritto negli Stati Uniti d'America ⁴.

A livello fisiopatologico, gli imenotteri sono responsabili di scatenare reazioni allergiche sia lievi che gravi a causa dei componenti del loro veleno che svolgono funzione di allergeni contro i quali vengono prodotte IgE specifiche in seguito alla prima puntura. La conoscenza dei componenti presenti nel veleno dei differenti imenotteri e delle loro peculiarità ha fondamentale importanza per il successivo iter diagnostico-terapeutico. Il veleno degli imenotteri è costituito da numerose glicoproteine con peso molecolare compreso tra i 10 e i 50 kDa, come istamina, serotonina, tiramina, catecolamine, mastoparane, kinine, peptidi chemiotattici, fosfolipasi, ialuronidasi, mellitina, antigene 5 ⁵. Tra tutte le componenti, le fosfolipasi A1 e A2 sembrano rappresentare gli allergeni maggiormente coinvolti nello scatenamento della reazione allergica e appaiono inoltre essere associate ad un aumentato rischio di anafilassi ⁶. Dal punto di vista etologico, gli imenotteri generalmente pungono gli umani per au-

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, Giovannini M, Mori F, et al. Allergia al veleno di imenotteri in età pediatrica. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2020;34(04):I-XX.

© 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>

totodifesa o per proteggere i loro nidi o alveari. La puntura da imenottero è accompagnata da una rilevante sensazione dolorosa, motivazione per la quale il soggetto vittima di puntura è consapevole di essere stato punto, anche non avendo visualizzato o riconosciuto l'imenottero coinvolto. Inoltre, le lesioni cutanee conseguenti alle punture di differenti imenotteri sono molto simili tra loro. Allo scopo di intraprendere il corretto iter diagnostico-terapeutico, oltre alla descrizione delle caratteristiche della reazione allergica e all'informazione anamnestica dell'attività lavorativa svolta dal soggetto, è pertanto necessario approfondire l'indagine sulla specie di imenottero responsabile della puntura ¹.

Riguardo l'identificazione dell'imenottero, è utile disporre nell'ambulatorio allergologico di una teca entomologica (Fig. 1). È infatti dimostrato che l'imenottero responsabile della puntura è riconosciuto dal paziente nel 73% dei casi tramite l'utilizzo della stessa ¹.

L'ape inocula il veleno nei primi 20 secondi successivi alla puntura, con successivo svuotamento completo del sacco velenifero che si verifica entro circa 1 minuto ⁷. Ne consegue che risulta quindi molto importante rimuovere immediatamente il pungiglione, e indipendentemente dal metodo di rimozione (raschiamento con una lama o con una carta di credito, oppure estrazione con le unghie). È stato dimostrato infatti che il pungiglione continua a iniettare veleno per effetto del sistema valvolare e non per la compressione del sacco valvolare la cui parete non contiene muscolatura ⁸. È anche importante allontanarsi con cautela dal luogo della puntura perché dal pungiglione vengono emessi feromoni che attirano altre api. L'ape è il solo insetto dell'ordine degli imenotteri che lascia il pungiglione che, essendo seghettato, rimane infisso nella cute del soggetto punto, insieme al sacco velenifero, provocando l'eviscerazione e il decesso dell'animale ⁷.

I vespidi hanno invece pungiglione liscio e possono causare punture multiple ⁵. L'ape appare così del tutto peculiare rispetto alle altre famiglie di imenotteri ¹. La puntura di calabrone è molto dolorosa e sembra possedere una sua pericolosità intrinseca, anche in considerazione del peso del suo sacco velenifero.

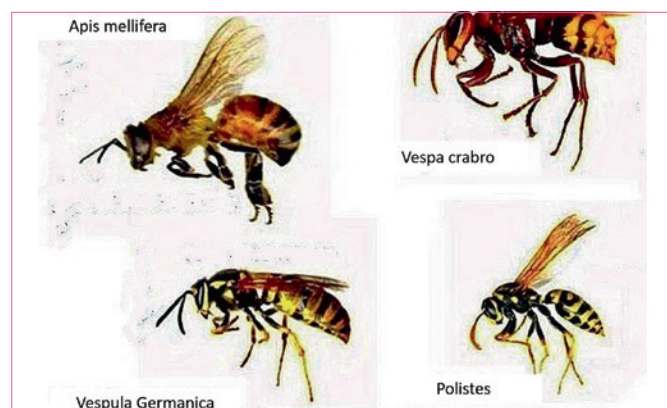


FIGURA 1. Esempi di imenotteri identificabili tramite l'utilizzo di una teca entomologica.

La quantità di veleno rilasciata durante una puntura varia nelle specie di imenotteri e finanche all'interno della stessa specie ^{9,10} (Tab. I).

Il riconoscimento dell'imenottero coinvolto può essere agevolato attraverso l'indicazione dell'aspetto e del posizionamento del suo nido. In particolare, *Vespa*, *Vespula*, *Dolichovespula* creano i loro nidi in ambiente sotterraneo, calabrone all'interno di alberi cavi, *Polistes* sotto le coperture dei tetti ¹. Anche il luogo in cui si è verificata la puntura di imenottero assume valore significativo, dato che la frequenza di sensibilizzazione primaria a veleno di imenotteri è molto inferiore quando sono considerate le aree urbane rispetto a quelle rurali ¹¹. Un ultimo aspetto da considerare è rappresentato dal fatto che alcune categorie di soggetti mostrano una frequenza di punture di imenottero superiore rispetto alla popolazione generale. Nello specifico, figli, parenti o vicini di casa di un apicoltore rivelano un rischio 2-3 volte superiore ¹².

Dalle considerazioni sopra esposte, si desume come gli effetti delle punture di differenti specie di imenotteri non possano essere equiparabili tra loro. Studi epidemiologici riportano un rischio di anafilassi sovrapponibile in conseguenza di punture di api e vespe e, allo stesso tempo, un rischio aumentato di 2,74 volte in conseguenza alla puntura di calabroni (*Vespa crabro*) ¹³.

In conclusione, il riconoscimento e la conoscenza delle peculiarità specifiche di ogni specie di imenottero permettono all'allergologo di intraprendere un iter diagnostico terapeutico appropriato successivamente alla reazione sistemica causata dall'imenottero coinvolto, dandogli la possibilità, sia di interpretare gli esami diagnostici in modo personalizzato per ciascun paziente, sia di prescrivere un adeguato trattamento ¹.

BOX 1

Gli imenotteri sono divisi in famiglie, tra cui si annoverano quella delle *Apidae*, a cui appartengono api (*Apis mellifera*) e bombi (*Bombus*) e quella delle *Vespidae*, a sua volta divisa nelle sottofamiglie di *Vespinae*, di cui fanno parte vespe (il calabrone ne è un particolare tipo), vespule, dolichovespule, e *Polistinae*, la cui specie principale in Europa è la *Polistes dominula*.

Gli imenotteri generalmente pungono gli umani per autodifesa o per proteggere i loro nidi o alveari. Hanno caratteri distintivi che permettono l'identificazione con l'uso di una teca entomologica. Solo l'ape lascia infisso il pungiglione nella cute.

La quantità di veleno rilasciata durante una puntura varia nelle varie specie di imenotteri e finanche all'interno della stessa specie.

Epidemiologia, manifestazioni cliniche e fattori di rischio delle reazioni gravi

(Lucia Caminiti, Elio Novembre)

L'allergia al veleno di imenotteri è una condizione spesso sottostimata, che al contrario rappresenta un'importante causa di morbidità nel mondo. Sebbene la mortalità sia bassa, il riconoscimento puntuale di manifestazioni cliniche associate all'al-

TABELLA I. Caratteristiche dei principali imenotteri aculeati presenti in Italia (da Bilò et al., 2017 ¹⁰, mod.).

Insetto	Morfologia	Nido	Comportamento	Veleno/ puntura
<i>Apis Mellifera</i>	Corpo tozzo ricoperto da peluria 1-1,5 cm Pungiglione seghettato	Alveari Colonie selvatiche	Erbivori Difesa alveare	50-140 mcg
<i>Bombus</i>	Corpo massiccio, peloso, nero con strie, macchia bianca o rossiccia al termine dell'addome 2-3 cm Pungiglione liscio	Sottoterra in tane abbandonate con cellette di cera	Non aggressivi Utilizzati per impollinazione delle piante in serra (non necessitano di vedere il sole per orientarsi)	10-31 mcg
<i>Vespaula</i>	Addome tronco (a scudo crociato) Colore giallo con striature nere 1,5-2 cm Pungiglione liscio	Nidi composti da diversi favi con involucro, generalmente sotterranei o in luoghi riparati dal sole	Aggressive Carnivore: altri insetti Attratte dal cibo: carne, pesce e sostanze zuccherine	1,7-3,1 mcg
<i>Vespa crabro</i>	Corpo massiccio giallo, nero e ruggine 2,5-3,5 cm Pungiglione liscio	Nidi composti da diversi favi con involucro sferoidale con foro di accesso inferiore, generalmente in alberi cavi ma anche sotterranei o in spazi chiusi di edifici, grandi dimensioni	Aggressività moderata Volo notturno	Peso secco veleno sacca velenifera 260 mcg
<i>Vespa Velutina Nigritorax</i>	Più piccola di <i>Vespa crabro</i> , torace nero vellutato, addome nero con una fine banda gialla e quarto segmento giallo arancio fino a 2,5-3 cm	Grandi colonie su alberi alti	Predatrice di diversi tipi di insetti, in particolare api	
<i>Polistes</i>	Corpo affusolato con addome ovale, nero a strisce gialle, zampe lunghe e sottili 1-1,7 cm	Nido costituito da un solo favo privo di involucro, con peduncolo, piccole dimensioni, in spazi chiusi caldi es tubature, tegole (<i>P. dominula</i>) o su arbusti (<i>P. gallicus</i> e <i>P. nimphus</i>)	Aggressività moderata	4,2-17 mcg

lergia al veleno di imenotteri e della sensibilizzazione allergica permette una rapida gestione del paziente in emergenza ed una più consapevole presa in carico del bambino per il trattamento a lungo termine.

Prevalenza delle allergie al veleno di imenotteri

L'eterogeneità dei dati sulla prevalenza delle reazioni allergiche al veleno di imenotteri è strettamente legata all'ambiente di vita e di lavoro nonché all'età della popolazione considerata. Si calcola che il 56-94% della popolazione adulta in Europa sia stata punta da un imenottero almeno una volta nel corso della vita, in un terzo dei casi da api. La prevalenza delle reazioni locali estese varia dal 2,4 al 26% nella popolazione generale adulta, e fino al 38% degli apicoltori. La prevalenza delle reazioni sistemiche nella popolazione generale in Europa è compresa tra il 0,3 e l'8,9 % ¹⁰.

I tassi di sensibilizzazione al veleno di imenotteri sono egualmente molto significativi: 9,3-40,7% nella popolazione adulta, 3,7% nella popolazione pediatrica. L'incidenza di reazioni sistemiche anafilattiche connesse al veleno di imenotteri rap-

presenta, rispettivamente, il 48,2% e il 20% della percentuale totale di anafilassi nella popolazione adulta e pediatrica ¹⁰.

Nella popolazione pediatrica la prevalenza delle reazioni locali estese è stata riportata in valori compresi tra lo 0,9% in Italia ¹⁴ e l'11,5% in Israele ¹⁵, mentre la prevalenza delle reazioni sistemiche è stata segnalata essere globalmente inferiore all'1% in Italia (dallo 0,3% ¹⁶ allo 0,5% ¹⁴), risultando invece più elevata in uno studio israeliano (6,5%) ¹⁵ e basato sull'utilizzo esclusivo di questionari. I dati ¹⁷ relativi alla prevalenza delle reazioni al veleno di imenotteri nel bambino sono riportati nella Tabella II. L'allergia al veleno di imenotteri è approssimativamente responsabile del 20% dei casi totali di anafilassi fatale in differenti paesi. L'incidenza della mortalità nei vari paesi europei è compresa tra 0,03 casi per milione di abitanti/anno riportati in Italia e 0,48 casi per milione di abitanti/anno in Francia ¹⁰. È da precisare che i dati di mortalità sono generalmente sottostimati per la possibilità di un'erronea attribuzione ad altre cause, in particolare di tipo cardiaco ¹⁰. Casi mortali nel bambino sono stati segnalati a partire dai 5 anni di età ¹⁸.

La prevalenza sia di sensibilizzazione che di reazioni allergiche sistemiche al veleno di imenotteri è in generale nel bambino meno elevata che negli adulti. Le cause principali di tale

TABELLA II. Studi pediatrici sulla prevalenza delle reazioni a punture di imenotteri ed eventuale associazione con substrato atopico. I dati sono espressi come numero assoluto di pazienti, tra parentesi la percentuale relativa sul totale.

Anno Autore	Paese	N. pazienti	Storia di reazione a puntura	Prevalenza LLR	Prevalenza MSR	Prevalenza SSR	Atopia
1998 Novembre ¹⁶ (questionario + skin prick test)	Italia (Firenze)	1175	228 (19,4%)	224 (19,06%)	4 (0,34%)		Correlata
2006 Graif ¹⁵ (questionario)	Israele (Tel Aviv)	10.021	5.642 (56,3%)	1.156 (11,5%)	654 (6,5%)	250 (2,5%)	Correlata
2010 Jennings ¹⁷ (questionario)	Irlanda (Cork)	4112	1544 (37,5%)	90 (2,2%)	53 (1,3%)	8 (0,2%)	Correlata
2014 Quercia ¹⁴ (questionario)	Italia (Ravenna)	1035	173 (16,7%)	9 (0,9%)	5 (0,5%)	1 (0,01%)	

LLR: reazione locale estesa; MSR: reazione sistemica lieve; SSR: reazione sistemica moderata-grave

differenza sono da ricercare verosimilmente in una minore esposizione a ripetute punture ed alla minore comorbidità. La prevalenza di reazioni sistemiche è comunque molto significativa in quanto consente di orientare l'organizzazione di adeguati modelli di gestione territoriale dell'allergia al veleno di imenotteri, in particolare per quanto riguarda l'immunoterapia specifica.

Presentazione clinica e patogenesi delle reazioni

L'ipersensibilità al veleno può essere connessa a meccanismi immunologici (IgE-mediati o non IgE-mediati) e non immunologici. Le reazioni sono classificate in: reazioni locali semplici, reazioni locali estese, reazioni sistemiche (anafilattiche e non), reazioni tossiche e reazioni inusuali.

Reazioni locali semplici

La puntura dell'insetto in pazienti non allergici determina una reazione locale caratterizzata da dolore, eritema ed edema limitato alla regione della puntura. Normalmente la lesione si risolve entro 24 ore, esitando, talvolta, in una piccola reazione peri-lesionale visibile per alcuni giorni.

Reazioni locali estese

Al fine di differenziarla da una reazione locale semplice, la reazione locale estesa (LLR) è definita da un edema con partenza dalla sede della puntura ad estensione con un diametro superiore a 10 cm e durata superiore alle 24 h. Un esempio di reazione estesa è rappresentato dall'edema dell'avambraccio o dell'intero arto in seguito alla puntura della mano. Molto spesso sono presenti manifestazioni cliniche di accompagnamento come astenia, febbre e cefalea, potendosi, inoltre, associare linfadenopatie loco-regionali e/o linfangite. Il meccanismo patogenetico alla base della reazione

è attualmente poco chiaro, tuttavia associandosi a skin prick test positivi nel 70-90% dei casi e/o IgE sieriche specifiche per il veleno nel 26-50% dei casi, nella gran parte dei pazienti è stato ipotizzato un meccanismo IgE-mediato, mentre in altri, in ragione del decorso clinico e degli esami in vivo ed in vitro, è stata teorizzata una risposta cellulosa-mediata o una combinazione di entrambi ⁵.

Reazioni tossiche

Tali reazioni sono causate da alcuni componenti del veleno ad azione tossica (come fosfolipasi e ialuronidasi) e sono dose-dipendenti, pertanto si manifestano in caso di punture multiple simultanee. I sintomi accusati hanno le caratteristiche dell'anafilassi, potendosi manifestare con nausea, vomito, diarrea, cefalea, vertigini, convulsione e febbre. Sono possibili anche complicanze cardiache, emolisi intravascolare anche disseminata, disordini coagulativi con sanguinamento, insufficienza renale e rhabdmiolisi. Le manifestazioni cliniche compaiono in alcune ore o giorni e la gravità delle stesse dipende dal numero di punture. La mortalità nell'uomo può dipendere, quindi, sia dalla comparsa di reazioni di ipersensibilità (per definizione non dose-dipendenti e non legate al numero di punture) sia, invece, dalla massiva liberazione di veleno. In quest'ultimo caso, nell'adulto si considera letale la dose di veleno corrispondente a circa 500 punture e, in generale, nei mammiferi, è letale la dose di 20 punture/kg ¹⁹. Relativamente a questa tematica, non vi sono dati in età pediatrica anche se è stato riportato un caso di un bambino sopravvissuto ad oltre 800 punture ²⁰.

Reazioni sistemiche (anafilattiche e non)

Si tratta di reazioni per lo più IgE mediate, anche se risultano possibili meccanismi immunologici diversi, quali l'attivazione del complemento mediata da complessi IgG-veleno ⁵. Molto spesso i sintomi e segni compaiono entro pochi minuti o poche ore dalla puntura e possono essere coinvolti tutti gli appa-

rati. Da un punto di vista diagnostico, l'anafilassi da veleno di imenotteri, così come da eziologia differente, segue i criteri dettati dalle linee guida *World Allergy Organization* (WAO) ed *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) ^{21,22}; mentre per definire il grado di severità delle reazioni sistemiche, sono state proposte, nel tempo, differenti classificazioni ¹⁰ (Tabb. III-V).

Le classificazioni di Muller e quella di Ring e Messmer ^{23,24} sono le più utilizzate, tuttavia presentano diversi limiti: la prima non tiene conto della possibile assenza di manifestazioni cutanee e della eventualità che uno shock cardiovascolare isolato possa essere l'unica manifestazione sistemica, mentre la seconda considera molto più severo il coinvolgimento cardiovascolare rispetto a quello respiratorio.

Al fine di standardizzare le definizioni e stratificare il rischio del paziente in maniera univoca, di recente, EAACI ²⁵ ha proposto una classificazione delle reazioni allergiche acute suddividendole semplicemente in locali e sistemiche ed attribuendo al paziente il grado maggiore di severità in accordo ai sintomi/segni riportati. Quest'ultima classificazione proposta è appli-

cabile a tutte le reazioni allergiche acute a prescindere dal trigger iniziale (alimenti, farmaci, veleno di imenotteri).

In età pediatrica, oltre il 60% delle reazioni sistemiche risultano lievi e limitate al distretto cutaneo, mentre negli adulti manifestazioni respiratorie o cardiovascolari si verificano nel 70% dei casi ²⁶.

Un elenco di tutti i sintomi possibili dopo reazione sistemica da puntura di imenottero è riportato in Tabella VI.

Reazioni inusuali

Si tratta delle reazioni più rare, la cui dipendenza dalla puntura di imenotteri talvolta appare dubbia e basata esclusivamente su case reports.

Fattori di rischio per reazioni severe

Nonostante la possibilità di un esordio con anafilassi fatale in pazienti che incontrano per la prima volta il veleno di imenotteri ¹, la letteratura scientifica non fornisce evidenze certe sui fattori di rischio in età pediatrica legati all'insorgenza di reazioni sistemiche severe.

Alcuni studi ²⁷ hanno riportato un'associazione significativa tra la presenza di atopia, soprattutto asma, e reazioni sistemiche severe. Ciò nonostante, anche quando i dati provengono da popolazioni di studio ampie ^{17,28-31}, è frequente l'uso di soli questionari per valutare la severità delle reazioni che, considerata la più bassa soglia di allarme dei pazienti atopici alle reazioni avverse, possono risultare sovrastimate.

Sono stati recentemente riportati i fattori di rischio per reazioni gravi validi sia per adulti che per bambini: storia di precedente reazione anafilattica da imenotteri, età avanzata, malattie croniche cardio-vascolari, malattie polmonari (tra cui l'asma bronchiale), utilizzo di farmaci come beta-bloccanti o ACE-inibitori, tipologia dell'insetto (nell'area del Mediterraneo il rischio di reazioni potenzialmente fatali è circa 3 volte superiore per il calabrone rispetto agli altri vespidi e all'ape), sede della puntura (punture a capo e collo sono associate a un maggior rischio di reazioni fatali), elevati livelli di triptasemia di base ¹⁰. Ancora più recentemente una review ³² sull'argomento ha suddiviso i fattori di rischio per reazioni anafilattiche indotte da puntura di imenotteri in due gruppi principali: fattori di rischio situazionali e fattori di rischio a lungo termine (Fig. 2).

Tra i primi sono stati confermati, quali fattori di rischio per esito fatale, la somministrazione ritardata di epinefrina, la postura eretta durante l'anafilassi e l'esercizio fisico (specie se intenso) durante o soprattutto dopo la puntura dell'insetto, mentre vi sono dati insufficienti a favore della localizzazione della puntura (come confermato anche recentemente ³³, l'assunzione di

TABELLA III. Classificazione delle reazioni sistemiche da puntura di imenottero secondo Mueller ²³.

Grado I	Orticaria generalizzata, prurito, malessere ed ansia
Grado II	Uno qualunque dei suddetti + 2 o più dei seguenti: angioedema, costrizione toracica, nausea, vomito, diarrea, dolore addominale, vertigini
Grado III	Uno qualunque dei suddetti + 2 o più dei seguenti: dispnea, wheezing, stridore laringeo, disartria, raucedine, astenia, confusione, sensazione di morte imminente
Grado IV	Uno qualunque dei suddetti + 2 o più dei seguenti: ridotta pressione arteriosa, collasso, perdita di coscienza, incontinenza e cianosi

TABELLA IV. Classificazione delle reazioni sistemiche da puntura di imenottero secondo Ring e Messmer ²⁴.

Grado I	Sintomi cutanei generalizzati (flush, orticaria generalizzata, angioedema)
Grado II	Sintomi polmonari, cardiovascolari e/o gastrointestinali di entità lieve/moderata
Grado III	Shock anafilattico, perdita di coscienza
Grado IV	Arresto cardiaco, apnea

TABELLA V. Classificazione semplificata EAACI ²⁵.

Reazioni locali	Reazioni sistemiche	
Grado 1	Grado 2	Grado 3
Reazione allergica locale isolata alla cute o alle mucose a diretto contatto con l'allergene	Reazione che coinvolge la cute distalmente dal sito di contatto con l'allergene, le vie aeree superiori e/o il tratto gastrointestinale	Reazione severa, potenzialmente fatale che coinvolge l'apparato cardiovascolare, nervoso, bronchiale e/o laringeo

TABELLA VI. Sintomi e segni indicativi di reazioni anafilattica (da Bilò et al., 2017¹⁰, mod.).

Cute e mucose	Sensazione di calore, prurito (può verificarsi in aree particolari quali i condotti uditivi esterni, palmo delle mani, pianta dei piedi, inguine), orripilazione (erezione pilifera) Eritema, orticaria, angioedema, esantema morbilliforme Cavo orale: prurito o bruciore di labbra, lingua e/o palato; sapore metallico; edema di labbra, lingua, ugola Occhi: prurito periorbitario, eritema e edema, lacrimazione e iperemia congiuntivale
Apparato respiratorio	Naso: prurito, congestione, rinorrea e starnutazione. Laringe: prurito o bruciore della gola, disfonia, raucedine. Basse vie aeree: "fiato corto" (dispnea), bruciore toracico, tosse profonda e insistente, stridore, sibili e cianosi delle labbra
Apparato gastroenterico	Nausea, dolori addominali (colica, crampi), vomito (con abbondante muco), diarrea, disfagia (scarsa salivazione)
Apparato cardiovascolare	Stanchezza intensa, sensazione di svenimento o vertigini, visione tubulare, difficoltà nell'ascolto, sincope, dolore toracico, palpitazione, tachicardia o bradicardia o altre aritmie, arresto cardiaco, ischemia cardiaca transitoria/sindrome di Kounis [*] , ipotensione
Sistema nervoso	Ansia, apprensione, confusione mentale, senso di morte imminente, cefalea [*] , convulsioni [*] I bambini possono diventare irascibili, smettere di giocare o avere altri repentini cambi comportamentali, incontinenza fecale o urinaria [*]
Miscellanea	Crampi uterini e metrorragia nelle femmine

^{*} molto raro**FIGURA 2.** Fattori di rischio per reazioni sistemiche gravi da puntura di imenotteri (da Stoevesandt et al., 2020³², mod.).

alcol o acido acetilsalicidico, infezioni concomitanti, stress e fase mestruale.

Nel gruppo dei fattori di rischio a lungo termine, esistono evidenze riguardo l'associazione fra mastocitosi sistemica e reazioni anafilattiche severe. Ruolo importante è riconosciuto al sesso maschile, alle comorbidità cardiovascolari, nonché all'età del paziente (> 40 anni), sia per la maggiore incidenza di comorbidità, sia per il già citato maggiore rischio di reazioni sistemiche rispetto ai bambini. In merito, infine, all'utilizzo di farmaci antiipertensivi (beta bloccanti o ACE-inibitori), studi retrospettivi e case series³³⁻³⁵ sembrano mettere in discussione l'effetto dannoso da sempre riconosciuto a questa classe di farmaci in corso di anafilassi indotta da veleno di imenotteri.

In conclusione, i bambini si sensibilizzano meno frequentemente e hanno reazioni meno gravi rispetto agli adulti, probabilmente per una minore esposizione a ripetute punture e minori comorbidità. Il numero di pazienti pediatrici con reazioni sistemiche è tuttavia significativo e meritevole di un percorso gestionale condiviso e definito a livello territoriale.

BOX 2

L'ipersensibilità al veleno può essere connessa a meccanismi immunologici (IgE-mediati o non IgE-mediati) e non immunologici. Le reazioni sono classificate in: reazioni locali semplici, reazioni locali estese, reazioni sistemiche (anafilattiche e non), reazioni tossiche e reazioni inusuali.

In generale, i bambini si sensibilizzano meno frequentemente e han-

no reazioni meno gravi rispetto agli adulti, probabilmente per una minore esposizione a ripetute punture e minori comorbidità.

Per definire il grado di severità delle reazioni sistemiche da puntura di imenotteri sono state proposte, nel tempo, differenti classificazioni. Le classificazioni di Muller e quella di Ring e Messmer sono le più utilizzate.

In età pediatrica oltre il 60% delle reazioni sistemiche risultano lievi e limitate al distretto cutaneo, mentre negli adulti manifestazioni respiratorie o cardiovascolari si verificano nel 70% dei casi.

Vi sono dei fattori di rischio per reazioni sistemiche che vanno opportunamente discussi con i pazienti e i loro genitori.

Diagnosi

(Simona Barni, Stefania Arasi)

Una corretta diagnosi non può prescindere da una buona anamnesi: (L'insetto è stato riconosciuto? Il pungiglione è rimasto infisso nella cute o nella mucosa? In quale luogo è avvenuta la puntura? Quale attività il paziente stava svolgendo al momento della puntura? È stato punto altre volte e con che esiti? Entro quanto tempo si sono manifestati i sintomi? Ha assunto farmaci e con quale esito?). È inoltre molto importante l'eventuale riconoscimento dell'insetto, tramite teca entomologica^{5,36}.

Nel caso di reazioni solo locali la diagnosi è essenzialmente clinica, e la esecuzione dei test allergologici è facoltativa¹.

In caso di sospette reazioni sistemiche sono indicati approfondimenti allergologici come i test cutanei (prick test e test intradermici) e/o la ricerca di IgE sieriche specifiche per l'identificazione dell'imenottero in causa. Tali test, in ogni caso, dovranno essere effettuati da 2 a 4 settimane dopo la reazione avversa acuta al fine di evitare falsi negativi. La liberazione massiva di mediatori della risposta allergica che avviene nella reazione acuta determina, infatti, un periodo cosiddetto "refrattario" successivo alla reazione stessa³⁶.

Test cutanei per allergia al veleno di imenotteri

Le Linee Guida europee suggeriscono di eseguire i test cutanei a *step*, partendo dai prick test seguiti, in caso di negatività, dai test intradermici. Tutti i test devono essere eseguiti da personale esperto e in ambiente attrezzato per eventuali reazioni^{5,36}.

Estratti a disposizione

In Italia, al momento, sono disponibili estratti per la diagnosi di allergia a veleno di imenotteri, sia per prick test che per reazioni intradermiche. Per la diagnostica possono essere anche usati estratti acquosi (titolati in $\mu\text{g/ml}$) opportunamente diluiti. Questi prodotti hanno una prescrivibilità limitata in base alle disposizioni AIFA del novembre 2019³⁷.

Il prick test si esegue alla concentrazione di 100 $\mu\text{g/ml}$. In caso di reazioni gravi prudenzialmente si può partire da concentrazioni più basse (0,1-10 $\mu\text{g/ml}$). Le intradermoreazioni devono sempre partire da concentrazioni molto basse, in base alla sintomatologia presentata dal paziente; normalmente vengo-

no utilizzate concentrazioni da 0,001 fino a massimo 1 $\mu\text{g/ml}$ ¹. Dato però che il bambino ha una minore sensibilità cutanea, è stato suggerito di iniziare da concentrazioni superiori (0,1 $\mu\text{g/ml}$) in modo da rendere più veloce la procedura³⁸.

Il test intradermico si esegue iniettando 0,02 ml dell'estratto allergenico nel derma, con conseguente comparsa di un pomfo di circa 3 mm di diametro. La lettura deve essere eseguita dopo 15-20 minuti e il test è considerato positivo se si ha un aumento di almeno 3 mm del diametro medio del pomfo iniziale, o se il diametro del pomfo ottenuto è doppio rispetto al diametro del pomfo iniziale³⁹. È opportuno eseguire i test intradermici anche in caso di positività del prick test per la esatta individuazione dell'*end-point* cutaneo, che è molto utile nel follow-up e in particolare nella valutazione di efficacia di una eventuale immunoterapia specifica (VIT)^{1,40}.

Dosaggio delle IgE specifiche

Il dosaggio delle IgE sieriche specifiche (sIgE) si può eseguire con varie tecniche diagnostiche (di solito immunoenzimatiche). La sensibilità dei test sierologici con utilizzo di estratti interi è in genere minore rispetto a quella dei test cutanei. I test in vitro per la ricerca delle sIgE verso l'estratto intero di veleno possono essere negativi fino al 20% dei pazienti con test cutanei positivi, per contro il 10% circa dei pazienti con test cutanei negativi ha un test in vitro positivo. Per questo motivo le Linee Guida suggeriscono l'effettuazione di entrambi i test^{5,36}. La gravità della reazione non è correlata al risultato dei test diagnostici sia in vivo che in vitro. La maggiore positività dei test si riscontra in pazienti con reazioni locali estese, mentre circa il 25% di quelli che hanno presentato una reazione sistemica ha skin prick test negativi o test intradermici positivi solo alla concentrazione di 1 $\mu\text{g/ml}$ ⁵. In taluni casi sono state descritte reazioni fatali dopo puntura di imenotteri in pazienti in cui non è stato possibile identificare la presenza di sIgE⁴¹; in questi casi però non è stata valutata la possibilità di malattie dei mastociti, nelle quali spesso i test cutanei e i dosaggi delle sIgE sono negativi⁴².

Recentemente è stata introdotta la possibilità di dosare le IgE verso gli allergeni molecolari del veleno di imenotteri, utile in special modo nelle diagnosi complesse (Tabb. VII, VIII)⁴³.

Il dosaggio delle IgE totali può essere di aiuto per una corretta interpretazione del risultato delle IgE specifiche, soprattutto nei casi di livelli molto bassi delle stesse⁴³.

Diagnosi complesse

In soggetti con storia suggestiva di allergia IgE mediata clinicamente manifesta in cui risultino positivi i test allergologici sia per il veleno di *Vespidae* che di *Apidae*, oppure sia di *Vespidae* che di *Polistinae*, oltre all'anamnesi attenta volta a identificare quale insetto con maggior probabilità abbia causato la reazione, può essere molto utile in ambito specialistico la ricerca di allergeni molecolari specie-specifici (*Apidae*: Api m 1, Api m 2, Api m 3, Api m 5, Api m 10; *Vespidae*: Ves v 1, Ves v 5; *Polistinae*: Pol d 5) e di quelli cross-reattivi (ad esempio: *Cross-Reactive Carbohydrate Determinants*, CDD) che aiutano a discernere i casi di sensibilizzazione genuina da quel-

TABELLA VII. Molecole allergeniche dei veleni di api (da Matricardi et al., 2016 ⁴³, mod.).

Imenottero	Allergene	Nome biochimico
<i>Apis mellifera</i>	Api m 1*	Fosfolipasi A2
	Api m 2	Ialuronidasi
	Api m 3	Fosfatasi acida
	Api m 4*	Mellitina
	Api m 5	Dipeptil-peptidasi IV
	Api m 6	Preattivate inib. proteasi
	Api m 7	CUB serin proteasi
	Api m 8	Carbossilesterasi
	Api m 9	Serin-carbossipeptidasi
	Api m 10	Icarina variante 2
	Api m 11	Major royal jelly protein
	Api m 12	Vitellogenina
<i>Bombus terrestris</i>	Bom t 1	Fosfolipasi A2
	Bom t 4	Proteasi

In grassetto le molecole disponibili attualmente con ImmunoCAP; con asterisco (*) quelle disponibili anche tramite ImmunoCAP ISAC.

TABELLA VIII. Molecole allergeniche dei veleni di vespidi (da Matricardi et al., 2016 ⁴³, mod.).

Imenottero	Allergene	Nome biochimico
<i>Polistes annularis</i>	Pol a 1	Fosfolipasi A2
	Pol a 2	Ialuronidasi
	Pol a 5	Antigene 5
<i>Polistes dominulus</i>	Pol d 1	Fosfolipasi A1
	Pol d 3	Dipeptil-peptidasi IV
	Pol d 4	Serin Proteasi
	Pol d 5*	Antigene 5
<i>Vespula spp.</i>	Ves v 1	Fosfolipasi A1
	Ves v 2	Ialuronidasi
	Ves v 3	Dipeptil-peptidasi IV
	Ves v 4	Antigene 5
	Ves v 5*	Vitellogenina
<i>Vespa crabro</i>	Vesp c 1	Fosfolipasi A1
	Vesp c 5	Antigene 5

In grassetto le molecole disponibili attualmente con ImmunoCAP; con asterisco (*) quelle disponibili anche tramite ImmunoCAP ISAC.

li di co-sensibilizzazione ^{43,44} consentendo allo specialista di scegliere il veleno più idoneo per la VIT e, quindi, di evitare in alcuni casi la non appropriatezza di un trattamento con doppio veleno ⁴⁵ (Figg. 3, 4).

Nei casi dubbi è necessario eseguire anche il test di attivazione dei basofili (BAT) ¹, e/o la CAP inibizione ^{46,47} per distinguere la doppia sensibilizzazione dalla cross-reattività. Il BAT è racco-

mandato nei casi con storia clinica suggestiva e test allergologici cutanei e IgE sieriche negative e nei casi di doppia positività e test con allergeni molecolari inconclusivi ¹. La CAP inibizione valuta quante sIgE inizialmente dosate come leganti un determinato veleno, si legano ad un altro veleno con il quale il siero del paziente viene precedentemente incubato. Tale test è eseguibile però solo in pochi centri altamente qualificati e presenta alcuni limiti come i costi e risultati talora di difficile interpretazione.

In presenza di una reazione sistemica, deve essere sempre effettuato anche il dosaggio sierico della triptasi basale, dal momento che adulti affetti da malattie dei mastociti e/o elevati livelli basali di triptasi presentano un rischio significativamente maggiore di sviluppare reazioni gravi da puntura di imenotteri ^{35,48}. Secondo uno studio recente il *cut-off* di triptasi basale che predice un maggior rischio di reazioni severe a veleno di imenotteri nei bambini è di 4,8 mcg/l ⁴⁹.

La presenza di sintomi sistemici di attivazione dei mastociti in assenza di manifestazioni cutanee deve far sospettare una mastocitosi ed eseguire un REMA score (Tab. IX) ⁵⁰.

Il REMA SCORE si basa su dati demografici (sesso), sui sintomi e segni osservati durante gli episodi acuti (assenza o presenza di orticaria, prurito e/o angioedema, presenza di presincope e/o sincope) e sui livelli di triptasi basale; un punteggio ≥ 2 ha alto valore predittivo per malattia clonale, quindi, aiuta lo specialista a decidere se sottoporre il paziente ad uno studio più approfondito per mastocitosi. Può essere utilizzato nella pratica clinica perché semplice, economico ed affidabile.

Il challenge con imenottero vivo (*sting test*) non è più consigliato per la diagnosi di reazioni avverse a veleno, in quanto non etico, potenzialmente rischioso e dotato, in ogni caso, di un basso valore predittivo negativo ⁵¹.

In conclusione, la diagnostica pediatrica non è sostanzialmente diversa da quella eseguita negli adulti. Il bambino ha però una sensibilità cutanea minore rispetto all'adulto, e questo consente di rendere più rapida e meno invasiva la diagnostica cutanea in molti casi. Sono stati riportati valori di triptasi che predicono nel bambino reazioni più severe, ma occorrono conferme.

BOX 3

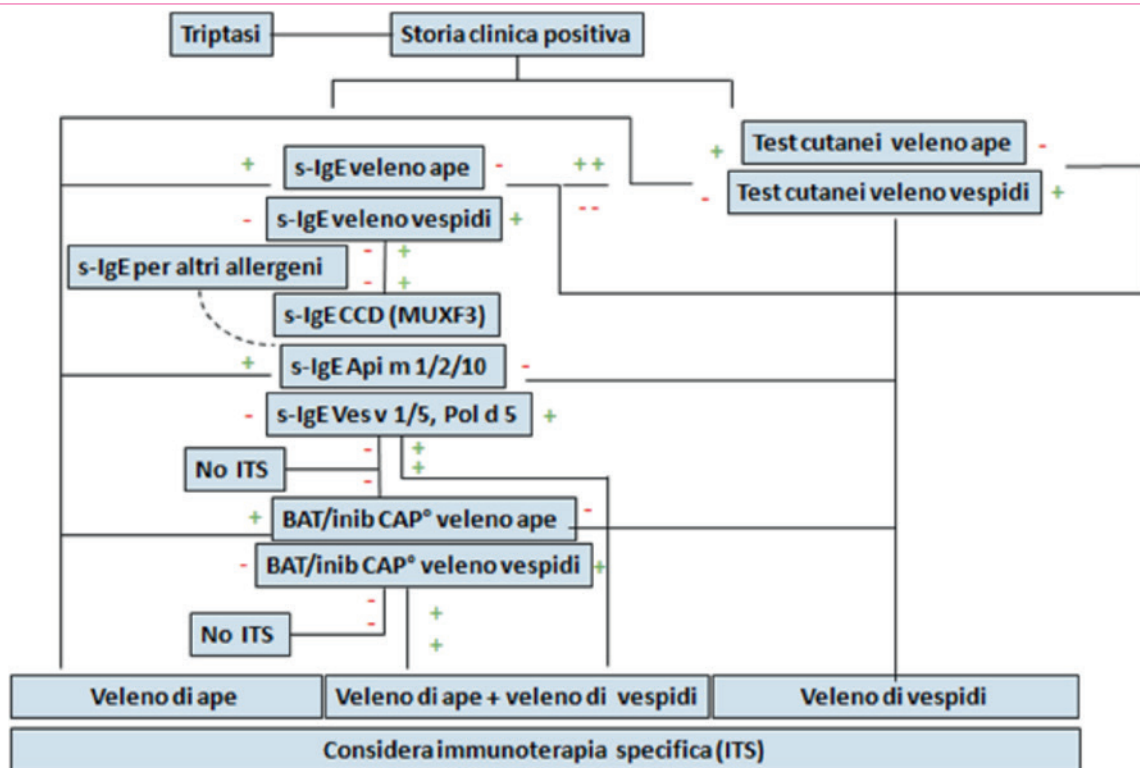
Una corretta diagnosi di allergia a veleno di imenotteri si basa su una attenta anamnesi e sull'uso appropriato dei test cutanei ed in vitro.

I test cutanei si basano sulle intradermoreazioni. I test in vitro comprendono il dosaggio delle IgE sieriche specifiche verso estratti di veleno e verso le molecole allergeniche. Nelle diagnosi complesse possono essere usati anche la CAP inibizione e il test di attivazione dei basofili (BAT). In presenza di una reazione sistemica, deve essere sempre effettuato anche il dosaggio sierico della triptasi basale per escludere una mastocitosi.

Gestione ospedaliera e territoriale delle reazioni sistemiche

(Francesca Mori, Lucia Liotti)

I farmaci da utilizzare in caso di reazione sistemica moderata grave ad imenotteri sono i seguenti ²¹:



° non disponibile per diagnosi di routine in tutti i laboratori

Inib CAP: CAP inibizione, ITS: immunoterapia specifica, segno – test negativo, segno + test positivo

FIGURA 3. Algoritmo diagnostico in caso di sospetta allergia verso api e/o vespidi (da Matricardi et al., 2016⁴³, mod.).

TABELLA IX. REMA score per la diagnosi di mastocitosi (da Alvarez-Twose et al., 2012⁵⁰, mod.).

Caratteristiche dei pazienti	Score
Sesso	
Maschile	+1
Femminile	-1
Sintomatologia	
Assenza di orticaria, prurito e/o angioedema	+1
Orticaria, prurito e/o angioedema	-2
Pre-sincope e/o sincope	+3
Triptasi basale	
< 15 ng/ml	-1
> 25 ng/ml	+2

1. **Adrenalina:** trattamento di prima scelta indipendentemente dalla presenza o meno di shock. Rallenta la progressione delle manifestazioni cliniche e può prevenire le anafilassi fatali o bifasiche se prontamente somministrata. Non ci sono controindicazioni assolute all'utilizzo di adrenalina. In condizioni cardiologiche particolari è però fondamentale somministrare il farmaco in presenza di un cardiologo.

L'adrenalina deve essere somministrata per via intramuscolare nel vasto laterale della coscia al dosaggio di 0,01 mg/kg (fiale diluizione 1:1000) con la dose massima di 0,5 mg. È molto importante usare aghi di lunghezza adeguata per garantire una somministrazione nel muscolo (Fig. 5). L'adrenalina può essere ripetuta fino ad un massimo di 3 volte a distanza di almeno 5-15 minuti tra le somministrazioni. L'adrenalina per via endovenosa, nei casi più gravi a rischio imminente di arresto cardiocircolatorio, può essere somministrata da un anestesista sotto monitoraggio ECG. L'adrenallina esiste anche in fiale predosate da 0,15 e 0,30 mg per uso intramuscolare.

2. **Dopamina:** si utilizza se non si possono mantenere condizioni circolatorie stabili con l'adrenalina. Il dosaggio è di 5-15 mcg/kg/min. e.v.
3. **Antistaminici:** l'utilizzo di anti-H1 è raccomandato solo nei casi in cui vi sono segni e sintomi di interessamento cutaneo (es. clorfeniramina 0,2-0,3 mg/kg e.v. fino ad un massimo di 10 mg). Gli anti-H2 non sono raccomandati in quanto non è stata dimostrata una maggiore efficacia terapeutica.
4. **Corticosteroidi:** vengono impiegati per controllare il broncospasmo e prevenire le reazioni bifasiche anche se non

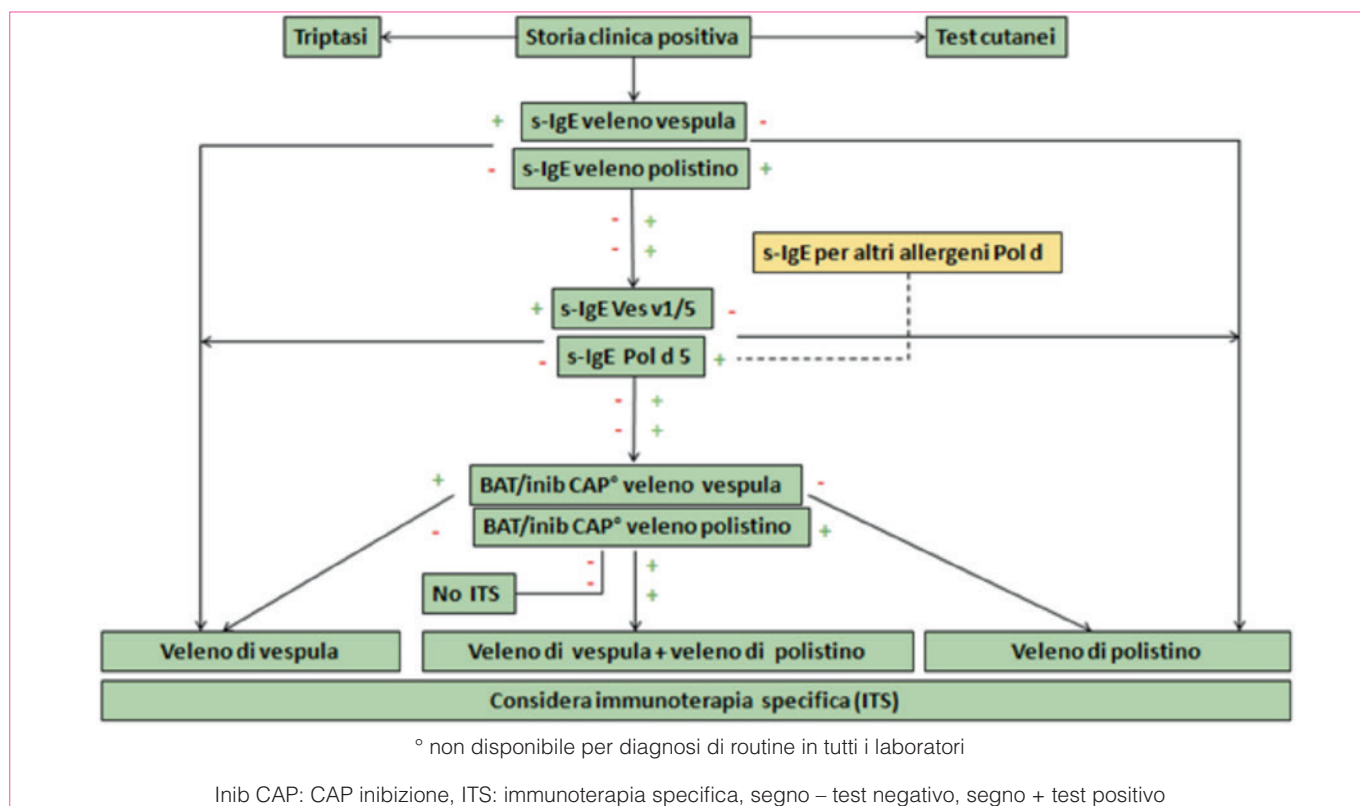


FIGURA 4. Algoritmo diagnostico in caso di sospetta allergia verso *Vespa* spp e/o *Polistes dominulus* (da Matri-cardi et al., 2016⁴³, mod.).

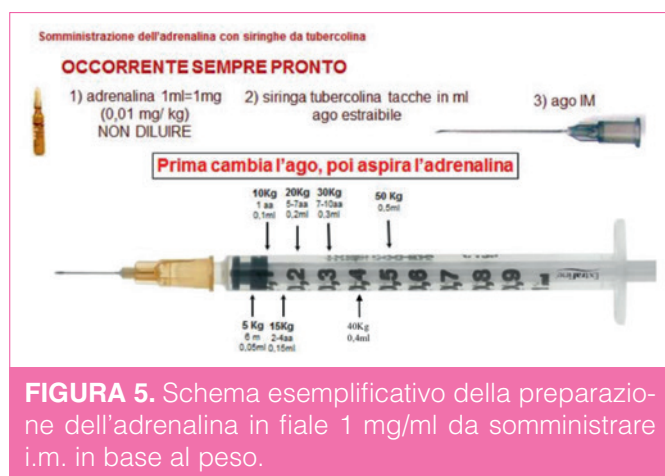


FIGURA 5. Schema esemplificativo della preparazione dell'adrenalina in fiale 1 mg/ml da somministrare i.m. in base al peso.

- ci sono studi controllati che ne confermino l'efficacia nel trattamento delle reazioni anafilattiche acute. Prevalentemente vengono usati idrocortisone al dosaggio di 5-10 mg/kg, massimo 500 mg in età pediatrica e metilprednisolone al dosaggio di 1-2 mg/kg, dose singola massima 125 mg.
- Broncodilatatori:** la somministrazione di broncodilatatori per via inalatoria a breve durata d'azione è da preferire in caso

- di broncospasmo (es. salbutamolo 2-4 puff fino ad un massimo di 10 puff in base alla gravità della broncostruzione, ripetuti fino a 3 volte a distanza di 20 minuti nella prima ora).
- Ossigenoterapia** in caso di desaturazione o *distress* respiratorio.
 - Desmopressina e glucagone**^{52,53}: farmaci *off-label* impiegati in casi di anafilassi non responsiva all'adrenalina (desmopressina in infusione ev: 0,0005-0,002 U/kg/min; glucagone 20-30 mcg/kg fino ad un massimo di 1-5 mg in bolo lento, con possibilità di proseguire con 5-15 mcg/min).
- L'assistenza in ospedale di un paziente con reazione sistemica ad imenotteri prevede anche l'attuazione di una serie di misure di emergenza, tra cui la registrazione e il monitoraggio continuo dei parametri vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, saturazione di ossigeno). Il paziente deve essere posizionato generalmente in Trendelenburg, eccetto in caso di vomito (posizione distesa laterale destra) o *distress* respiratorio marcato (posizione seduta). È fondamentale reperire nel più breve tempo possibile un accesso venoso periferico e somministrare un bolo di soluzione salina isotonica.
- Dopo la stabilizzazione del paziente e la regressione dei sintomi e segni sistemici di anafilassi, il paziente deve essere tenuto in osservazione in Pronto Soccorso per 6-8 ore in caso di sintomi respiratori e per 12-24 ore in caso di ipotensione o collasso⁵⁴.

In caso di reazioni sistemiche lievi può essere necessaria la sola somministrazione di antistaminici per os (cetirizina 0,5 mg/kg/die) e/o cortisone (betametassone 0,1 mg/kg, ripetibile dopo 12 ore).

Trattamento individuale dell'anafilassi

Tutti i pazienti con anafilassi da imenotteri (e i loro accompagnatori nel caso di pazienti pediatrici) dovrebbero essere provvisti di un autoiniettore di adrenalina e dovrebbero essere istruiti sul riconoscimento dei segni e sintomi dell'anafilassi (Tab. X)²². Attualmente esistono in Italia tre tipi di autoiniettori al dosaggio di 0,15 mg da somministrare in bambini di peso dai 7,5 ai 25 kg e di 0,30 mg da somministrare in bambini > 25 kg (Fig. 6).

Molti pazienti e anche i loro accompagnatori sono spaventati dall'utilizzo dell'adrenalina, nonostante gli effetti collaterali siano spesso lievi e noti, come cefalea, tachicardia, vasocostrizione periferica e tremori. È quindi necessario procedere con un'adeguata informazione al fine di eliminare questi timori. Nel somministrare l'adrenalina per via intramuscolare possono essere commessi diversi errori correlati all'inclinazione del *device*, alla forza di attivazione ed all'abilità del paziente o del caregiver. È dunque necessario un training personalizzato che illustri al pazien-



FIGURA 6. Autoiniettori di adrenalina disponibili in Italia e modalità di utilizzo.

TABELLA X. Criteri diagnostici dell'anafilassi (da Muraro et al., 2014²², mod.).

Primo episodio

Insorgenza acuta (minuti-ore) di sintomi cutanei e/o mucosali (prurito eruzione, edema labbra, lingua, glottide, orticaria generalizzata)

E uno o più dei seguenti:

- A. sintomi respiratori (dispnea, *wheezing*, broncospasmo, stridore, ridotto picco di flusso espiratorio, ipossia)
- B. calo della pressione sanguigna e/o sintomi associati di interessamento d'organo (ipotonia, collasso, sincope, incontinenza)

Questi criteri consentono la diagnosi di circa l'80% dei casi di anafilassi, poiché i sintomi cutanei sono presenti nell'80% delle reazioni anafilattiche

Dopo esposizione ad un probabile allergene

Due o più dei seguenti:

- A. sintomi cutanei e/o mucosali (prurito eruzione, edema labbra, lingua, glottide, orticaria generalizzata)
- B. sintomi respiratori (dispnea, *wheezing*, broncospasmo, stridore, ridotto picco di flusso espiratorio, ipossia)
- C. calo della pressione sanguigna e/o sintomi associati di interessamento d'organo (ipotonia, collasso, sincope, incontinenza)
- D. sintomi gastrointestinali persistenti (dolore addominale, crampi, vomito)

Dopo esposizione ad un allergene noto

Riduzione della pressione sanguigna sistolica:

A. Neonato e bambini:

- < 70 mmHg da 1 mese ad 1 anno
- < 70 mmHg (+2 x anni) da 1 a 10 anni
- < 90 mmHg da 11 a 17 anni

B. Adulti:

- < 90 mmHg o calo > del 30% dai valori basali

te ed alla famiglia l'utilizzo dell'adrenalina autoiniettabile⁵⁵. Nonostante l'adrenalina sia il farmaco di prima scelta, i pazienti che presentano una reazione allergica grave possono successivamente assumere cortisonico e antistaminico per via orale e/o parenterale.

Prescrizione dell'autoiniettore di adrenalina

Nella Tabella XI vengono riportate le indicazioni alla prescrizione di uno o più autoiniettori di adrenalina in base alla storia clinica e a determinati fattori di rischio individuali^{1,56,57}.

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha raccomandato l'estensione generalizzata della prescrizione di 2 dosi del farmaco salvavita nei pazienti a rischio di anafilassi, nonché diverse misure ulteriori, inclusa l'introduzione di materiale didattico più efficace, al fine di garantire il corretto uso degli autoiniettori di adrenalina da parte dei pazienti e di coloro che prestano le cure.

Autoiniettore a scuola

I bambini con prescrizione di adrenalina autoiniettabile devono portare sempre con sé un kit dei farmaci necessari per il trattamento di emergenza e in particolare gli autoiniettori, anche in ambiente scolastico^{58,59}. L'iter che permette, in caso di necessità, la somministrazione dei farmaci a scuola, ha inizio dalla richiesta formale (scritta) avanzata dai genitori dell'allunno ed accompagnata da apposita certificazione medica (compilata dal centro allergologico o dal medico di famiglia dietro prescrizione dell'allergologo). Tale certificazione deve attestare la patologia del bambino, i dosaggi dei farmaci, la conservazione, le modalità ed i tempi di somministrazione. Il dirigente scolastico, ricevuta la richiesta da parte dei genitori, si attiva affinché la stessa venga soddisfatta individuando il luogo idoneo per la conservazione dei farmaci e assicurando che il personale scolastico sia addestrato alla somministrazione di adrenalina (sono consigliati corsi di formazione del personale scolastico).

TABELLA XI. Indicazioni alla prescrizione di adrenalina autoiniettabile (da Bilò et al., 2019¹, mod.).**Indicazioni alla prescrizione di adrenalina autoiniettabile ****

Bambini con precedente reazione sistemica o con reazione cutanea estesa e elevato rischio di nuove punture (ad esempio figli di apicoltori), prima dell'immunoterapia

Bambini con alti livelli di triptasi e storia di reazioni sistemiche da imenotteri, indipendentemente dall'immunoterapia

Bambini sottoposti ad immunoterapia, che in fase di mantenimento o alla sospensione siano comunque a rischio di una protezione clinica incompleta (reazioni molto gravi all'esordio, reazioni avverse durante l'immunoterapia, mancanza di protezione dimostrata dalla nuova puntura di imenottero durante l'immunoterapia, allergia grave all'ape)

Pazienti con storia di reazione locale estesa a rischio di multiple punture (per esempio figli di apicoltori)

Pazienti con storia di una sola reazione locale estesa, dato che il rischio di una reazione più grave in caso di nuova puntura non può essere escluso*

* In caso di ripetute reazioni locali estese invece la prescrizione di un autoiniettore di adrenalina non è necessaria perché il rischio di reazioni sistemiche è molto basso.

** Tra i pazienti a cui prescrivere due autoiniettori di adrenalina considerare: asmatici non controllati (l'asma rappresenta un fattore di rischio per anafilassi fatale), Obesi (per il rischio di sottodosaggio), Abitazione lontano da un ospedale, Pazienti con mastocitosi, Pazienti che hanno storia di reazioni sistemiche gravi e che hanno necessitato di più dosi di adrenalina.

Gestione Ospedaliera (PDTA) e territoriale del bambino che ha presentato una reazione anafilattica da puntura di imenottero

La gestione del paziente con anafilassi da puntura di imenottero deve essere ben strutturata e le unità operative di Pronto Soccorso e Allergologia regionali devono essere in stretta connessione¹². Di seguito il percorso diagnostico-terapeutico assistenziale (PDTA)⁶⁰ da adattare alle singole realtà locali. In particolare, la prescrizione di adrenalina autoiniettabile e la dimostrazione del relativo uso deve essere fatta al PS se la valutazione allergologica non può essere fatta in tempi rapidi (Fig. 7). La gestione territoriale dell'allergia al veleno di imenotteri deve tener conto della estensione e delle peculiarità geografiche della Regione, del numero e dell'ubicazione dei Centri Allergologici Pediatrici in grado di eseguire una adeguata diagnosi e terapia delle reazioni, in particolare di quelle anafilattiche.

Data la relativa rarità delle reazioni sistemiche nel bambino uno/due Centri allergologici per Regione sarebbero sufficienti per la diagnosi e l'eventuale impostazione e stabilizzazione della immunoterapia specifica con una organizzazione in rete che permetta di effettuare la terapia di mantenimento nella UO più vicina al paziente in terapia. Va tenuto conto comunque che la anafilassi da veleno di imenotteri nel bambino è probabilmente sottostimata. Da qui la necessità, da un lato, di una sensibilizzazione della popolazione attraverso iniziative mediatiche dedicate al problema specifico e concentrate sulle possibilità di prevenzione e cura e, dall'altro lato, di una formazione delle diverse figure sanitarie che possono essere coinvolte (pediatri di famiglia, medici ospedalieri, medici di emergenza territoriale).

In conclusione, il trattamento del bambino con reazioni sistemiche da puntura di imenotteri non differisce, agli opportuni dosaggi terapeutici, da quello dell'adulto. Un problema particolare è la gestione di una eventuale anafilassi a scuola, che va adeguatamente gestito con la collaborazione del personale scolastico.

BOX 4

La terapia delle reazioni sistemiche da puntura di imenotteri si basa sull'uso dell'adrenalina.

La adrenalina esiste in fiale da 1mg in 1 ml. La somministrazione IM varia da 0,1 a 0,5 ml a seconda del peso = 0,01mg/kg (considerate le quantità molto ridotte è necessario avere siringhe e aghi idonei). Esistono formulazioni per auto-somministrazione da 0,15 e 0,30 mg molto utili per la gestione del paziente a domicilio.

Tutti i pazienti a rischio di reazione sistemica devono avere almeno una confezione di adrenalina per autosomministrazione (preferibilmente 2). Un problema particolare in età pediatrica è la gestione di una eventuale anafilassi a scuola rispetto alla quale è richiesta la formazione specifica del personale scolastico.

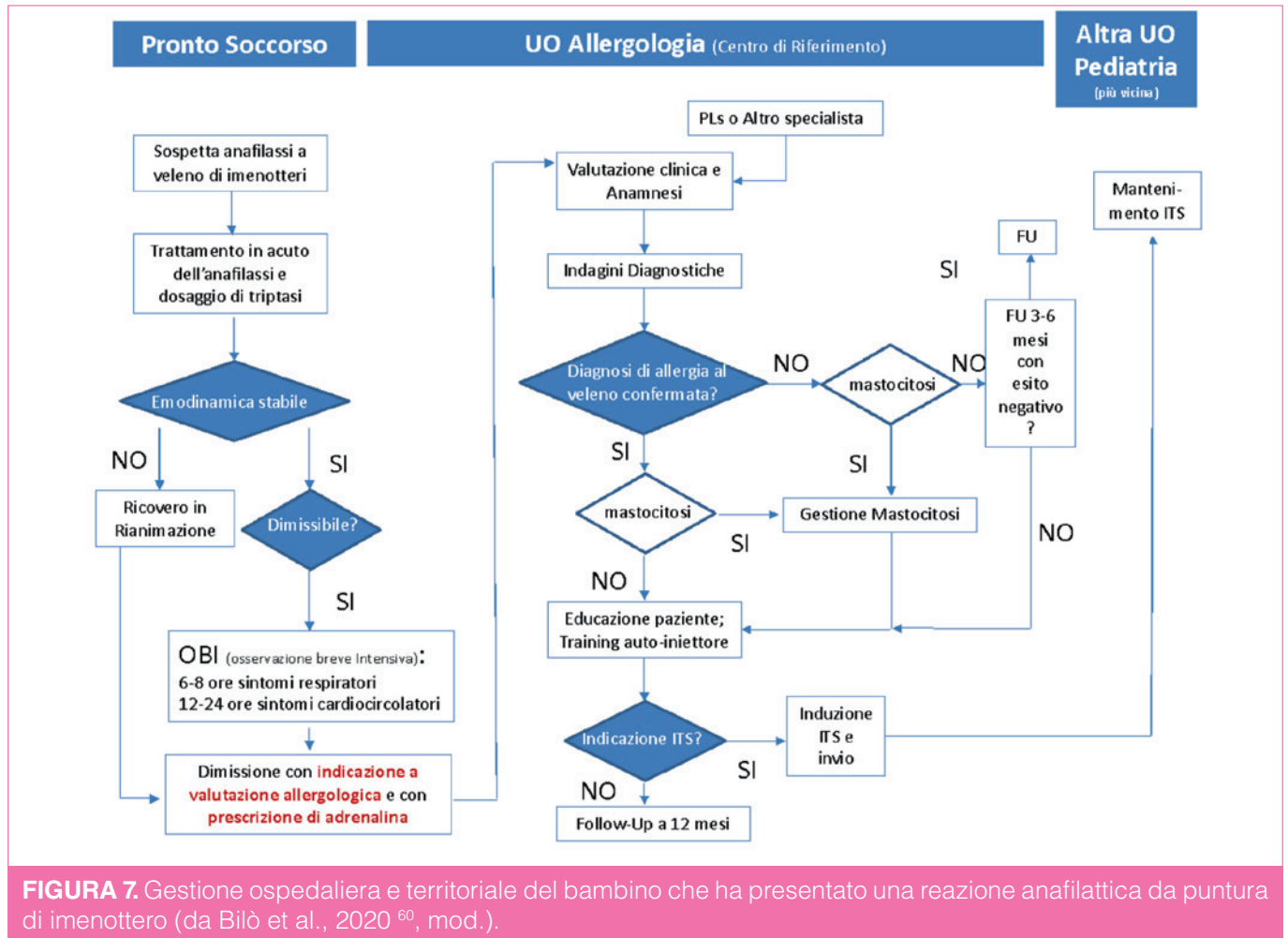
Immunoterapia specifica

(Mattia Giovannini, Francesca Saretta)

Vista l'impossibilità di evitare con certezza una nuova puntura, il trattamento di elezione nei soggetti con ipersensibilità al veleno di imenotteri che hanno manifestato reazioni sistemiche, è basato sull'immunoterapia specifica con il veleno dell'insetto pungitore responsabile (VIT: *Venom Immunotherapy*) individuato dopo un adeguato *work-up* allergologico⁶¹⁻⁶³. Questo tipo di terapia, comprensiva di una fase di induzione e di una di mantenimento, viene effettuata per via iniettiva sottocutanea a livello del braccio tra il gomito e la spalla, per una durata complessiva di 3-5 anni.

Meccanismi molecolari

La VIT ha un potere immuno-modulante specifico nei confronti del veleno di imenottero e favorisce l'instaurarsi di uno stato di tolleranza nei confronti dello stesso. I meccanismi molecolari alla base di questa azione sono stati ampiamente descritti ed agiscono in modo sia precoce che tardivo. Numerosi studi hanno già dimostrato variazioni significative a livello dell'immunità innata ed adattativa che caratterizzano la risposta alla



VIT: diminuzione delle IgE specifiche e aumento delle IgG1/IgG4, riduzione dell'attivazione dei mastociti e dei basofili, induzione specifica delle cellule T regolatorie e riduzione dell'IL-4/IL-5⁶⁴⁻⁶⁷.

Indicazioni per avvio della VIT

Le indicazioni all'effettuazione di questo tipo di terapia sono rappresentate nella Tabella XII.

Le reazioni sistemiche estese oltre l'ambito esclusivamente cutaneo rappresentano la principale indicazione all'effettuazione della VIT in età pediatrica. I pazienti con reazioni sistemiche estese esclusivamente all'ambito cutaneo sembrano non essere soggetti allo sviluppo futuro di reazioni più importanti⁶³ e sono candidati alla VIT solo in presenza di fattori di rischio. Le reazioni locali estese non rappresentano di norma un'indicazione all'effettuazione della VIT, anche se quest'ultima può essere presa in considerazione in caso di reazioni locali estese recidivanti e severe¹. Non è invece un'indicazione alla VIT il riscontro casuale di sensibilizzazione a veleno di imenotteri, per esempio in seguito all'esecuzione di esami allergologici in

multiplex (come ISAC test), in pazienti senza storia di reazioni sistemiche⁶⁸.

Come riportato nelle linee guida dell'EAACI⁶⁸ i bambini di età inferiore ai 5 anni raramente sono soggetti a reazioni sistemiche in seguito alla puntura di imenotteri. Nell'evenienza, tuttavia, può essere concordato l'avvio di una VIT in relazione alla clinica e ai fattori di rischio di future reazioni sistemiche. Le misure di sicurezza da ottemperare in caso di VIT e la valutazione pre-effettuazione di una seduta di VIT sono descritte nell'Addendum 1 e 2.

Successo e sicurezza della VIT

In generale, anche se non esistono in letteratura trial controllati in cieco in età pediatrica, la VIT rappresenta un trattamento efficace in grado di ridurre il rischio di una nuova reazione sistemica rispetto ai pazienti non trattati^{68,69}. La sua efficacia varia dal 77-84% in caso di allergia alle api e dal 91-96% in caso di allergia alle vespe⁷⁰⁻⁷⁴. Il tasso di successo di questa terapia si è dimostrato maggiore nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti, con una parallela persistenza maggiore di tale efficacia

TABELLA XII. Indicazioni alla VIT (da Bilò et al., 2019 ¹, mod.).

Tipo di reazione
Reazione sistemica che coinvolge altri apparati oltre a quello cutaneo con sensibilizzazione documentata attraverso test allergologici (test cutanei e/o IgE specifiche sieriche) positivi
Reazione cutanea sistemica in presenza di fattori di rischio* con sensibilizzazione documentata attraverso test allergologici positivi (test cutanei e/o IgE specifiche sieriche)
Reazione sistemica in pazienti con patologie clonali mastocitarie con sensibilizzazione documentata attraverso test allergologici positivi (test cutanei e/o IgE specifiche sieriche)

* rischio di esposizione (aumentato rischio di ripuntura come nel caso dei figli di apicoltori), lontananza da un punto di primo soccorso, compromissione della qualità della vita (come nel caso di ansia eccessiva nei genitori o nel bambino)

dopo la sua sospensione. Un lavoro basato su un'indagine retrospettiva ⁷⁵ ha infatti registrato, in un follow-up di 20 anni, una ricorrenza di reazione ad una nuova puntura in solo il 5% dei bambini rispetto al 16% degli adulti. Anche in un più recente studio esclusivamente pediatrico ⁷⁶ è stato osservato un basso tasso di severità alla nuova puntura, con una prevalenza di nuove punture maggiore per i bambini di età < 6 anni rispetto all'età scolare ($p = 0,001$) e di reazioni sistemiche negli adolescenti rispetto all'età scolare e prescolare ($p < 0,05$).

Allo stesso tempo la VIT si è dimostrata sicura, considerato che la maggior parte di reazioni avverse di carattere locale si manifesta nel sito di iniezione. Gli ultimi studi pediatrici pubblicati riportano inoltre un basso tasso di reazioni locali estese e un tasso contenuto (4-6% dei trattati) di reazioni sistemiche, queste ultime più frequenti nella fase di *build-up*, con veleno d'ape ⁷⁷⁻⁷⁹. Le reazioni locali estese non vengono talvolta nemmeno riportate e gli studi si limitano ad analizzare principalmente quelle sistemiche. Nel recente studio con protocollo convenzionale di Gür Çetinkaya et al. ⁷⁷ il tasso di reazione locali estese è limitato al 4,7% dei pazienti trattati, mentre quelle sistemiche sono il 6,5%. Lo studio di Konstantinou et al. ⁸⁰ con l'utilizzo di un protocollo *clustered* modificato sembra essere quello con minore tasso di reazioni: 52 su 54 bambini hanno completato il ciclo senza presentare alcuna reazione avversa. Per gli studi *ultra-rush*, invece, le reazioni locali estese sembrano essere più frequenti, come riportato nello studio di Steiss et al. ⁷⁸, dove il 25,6% dei bambini ha presentato una reazione locale estesa (eritema massimo 20 cm) e il 16,2% ha presentato anche edema (massimo 15 cm) ma nessuna reazione sistemica. Nello studio di Nitter-Marszalska et al. ⁷⁹ il tasso di reazioni sistemiche nel gruppo pediatrico è del 3,7% rispetto al 7,7% del gruppo adulto.

Solo in caso di reazioni sistemiche viene richiesta una deviazione dal protocollo di somministrazione della VIT nella fase di *build-up*, con un decremento della dose di due *step* terapeutici per poi riprendere il normale schema di somministrazione da una dose precedentemente tollerata, prendendo in considerazione anche una premedicazione con antistaminico anti-H1 ⁶⁸. In generale la letteratura sull'argomento riporta come alcuni fattori di rischio, come l'utilizzo di protocolli *rush* e *ultra-rush*, patologie mastocitarie clonali siano stati rilevati come fattori di rischio per reazioni sistemiche durante l'immunoterapia specifica ¹. In ogni caso, anche se ad oggi non sono stati registrati casi fatali in letteratura, le reazioni sistemiche durante la VIT possono essere imprevedibili e la somministra-

zione di questa terapia deve essere effettuata da personale con expertise specifica all'interno di centri specializzati con infrastrutture pronte a far fronte a qualsiasi tipo di evenienza ³⁶. Per tale motivo è consigliabile, prima di ogni seduta, indagare con il paziente gli effetti dell'ultima dose somministrata ed eventuali alterazioni dello stato di salute e attuare tutte le misure di sicurezza necessarie (Addendum 1-2).

Durata della VIT

Teoricamente la VIT può essere sospesa a seguito della negativizzazione delle prove cutanee e delle IgE specifiche. Tuttavia, nella pratica clinica questo avviene di rado e solo una piccola parte di pazienti raggiunge la negativizzazione dei test ⁸¹. La durata consigliata della VIT in età pediatrica sembra essere sovrapponibile a quanto suggerito per l'adulto (3-5 anni). Nelle ultime raccomandazioni italiane ¹ se ne consiglia la prosecuzione almeno 5 anni, alla luce di quanto emerso in un recente studio ⁸². In questo lavoro, condotto su 40 bambini trattati con ITS per una media di 3 anni, è stata osservata una percentuale di nuova anafilassi del 50% dopo una media di follow-up di 13 anni. Inoltre, è stata riscontrata anche una mancata programmazione del follow-up nel 95% dei pazienti, sottolineando quindi l'importanza di proseguire il monitoraggio clinico e allergologico anche dopo la conclusione della VIT. In alcuni casi particolari potrebbe essere valutata la possibilità di prosecuzione della VIT oltre i 5 anni, ad esempio, nel caso in cui siano presenti specifici fattori di rischio di nuova reazione dopo l'interruzione della terapia (Tab. XIII).

Nei pazienti affetti da patologie clonali mastocitarie si può arrivare anche a consigliare l'effettuazione della VIT per tutta la vita ¹. Non vi sono, ad oggi, dati sulla protezione a lungo termine della VIT oltre i 15 anni.

Protocolli di somministrazione e monitoraggio clinico

Durante il follow-up dei pazienti in immunoterapia specifica è auspicabile effettuare un monitoraggio della sensibilizzazione attraverso l'effettuazione di test allergologici (test cutanei e IgE specifiche sieriche) a 3 e 5 anni dell'inizio della terapia e in ogni caso di nuova puntura. Al termine della VIT è invece auspicabile effettuare una visita di controllo in ogni caso di nuova puntura e ad ogni appuntamento per la prescrizione di adrenalina insieme alla seduta di educazione terapeutica ¹. Dopo

TABELLA XIII. Fattori di rischio di una nuova reazione dopo interruzione di VIT (da Bilò et al., 2019¹, mod.).

Fattore di rischio
Ipersensibilità al veleno d'ape (minore protezione rispetto veleno di Vespidi)
Reazione sistemica grave precedente all'inizio dell'immunoterapia specifica
Reazioni sistemiche scatenate dalla somministrazione dell'immunoterapia specifica
Reazioni sistemiche scatenate da puntura in corso di immunoterapia specifica
Test allergologici (test cutanei e/o IgE specifiche sieriche) con persistenza di elevato grado di sensibilizzazione al quinto anno di immunoterapia specifica
Patologie clonali mastocitarie

la somministrazione di ogni singola dose, da eseguire con le opportune misure di sicurezza (vedi Addendum 1-2) per escludere l'insorgenza di potenziali reazioni avverse, seppur rare, il paziente deve essere osservato per almeno un'ora³⁶. La VIT consiste nella somministrazione a dosi crescenti, con dose di partenza tra 0,001 mcg e 0,1 mcg, del veleno scelto fino alla dose massima di 100 mcg, consigliata per la VIT di tutti gli imenotteri. La dose di mantenimento va poi effettuata ogni 4 settimane nel primo anno, aumentando gradualmente l'intervallo fino a 6-8 settimane negli anni successivi. Una dose di mantenimento superiore (200 mcg) può essere indicata nei soggetti che presentano reazioni sistemiche da nuova puntura in corso di ITS e in presenza di fattori di rischio di punture multiple come nel caso dei figli degli apicoltori⁶⁸. In alcuni studi pediatrici più recenti sembra efficace anche una dose di mantenimento inferiore (50 mcg)^{80,83}.

Vi sono a disposizione diversi tipi di protocolli per VIT (Addendum 3) la cui scelta è legata, sia a fattori organizzativi, sia a fattori clinici (tipo allergene utilizzato e severità delle reazioni precedenti). I protocolli di somministrazione si differenziano in: tradizionali (raggiungimento della dose di mantenimento in mesi), *cluster* (raggiungimento della dose di mantenimento in settimane), *rush* e *ultra-rush* (raggiungimento della dose di mantenimento in giorni).

Negli ultimi dieci anni, nonostante l'aumento dell'incidenza di malattie allergiche, l'allergia agli imenotteri non ha evidenziato importanti modifiche gestionali sulla scelta del tipo di protocollo da utilizzare che rimane tuttavia legata alle realtà organizzative sanitarie dei singoli paesi. Nessuna linea guida recente riporta come preferibile una tipologia di protocollo rispetto ad un altro evidenziando come generalmente la scelta dipenda in parte dalla modalità organizzativa del Sistema Sanitario locale (dislocazione dei centri, rimborsi assicurativi, organizzazione del personale)^{36,68,84}.

Una *survey* condotta negli Stati Uniti ha ad esempio evidenziato come la maggior parte degli allergologi preferisca utilizzare schemi tradizionali (64%), rispetto ai regimi *rush* (5%)⁸⁵. In un recente editoriale⁸⁶ è stato sottolineato come la VIT con regime *rush* non

sia molto utilizzata negli Stati Uniti nonostante la sua sicurezza ed efficacia risulti comprovata come recentemente dimostrato in un recente studio⁸⁷ effettuato su una popolazione pediatrica con allergia alle api. La diversa scelta di protocolli sembra dipendere anche dal differente sistema organizzativo sanitario di riferimento. Il citato editoriale riporta come in paesi la cui Sanità sia centralizzata, optare per un regime *rush* possa consentire di concentrare le visite del paziente in pochi giorni. Le stesse linee guida della *British Society Allergy and Clinical Immunology* riportano come nel Regno Unito la maggioranza dei centri segua dei protocolli *clustered* per l'impossibilità di effettuare in regime di ricovero protocolli *rush* o *ultra-rush*³⁶. Risulta peraltro importante sottolineare come rimanga ancora difficile comparare tra loro gli studi pubblicati sui regimi *rush* e *ultra-rush*. Analizzando infatti i diversi studi pubblicati emerge come alcuni protocolli *ultra-rush* non presentino alcuna differenza rispetto ad altri etichettati come *rush*.

In conclusione, il trattamento di elezione nei soggetti con ipersensibilità al veleno di imenotteri che sono andati incontro a reazioni sistemiche è basato sull'immunoterapia specifica. Il tasso di successo di questa terapia si è dimostrato maggiore nei pazienti pediatrici rispetto a quelli adulti, con una parallela persistenza maggiore di tale efficacia dopo la sua sospensione. A tutt'oggi rimane ancora difficile consigliare un protocollo di VIT rispetto ad un altro. Nei diversi paesi spesso la scelta del tipo di protocollo dipende più dall'organizzazione del Sistema Sanitario che dalla scelta personale del medico o del paziente. È tuttavia importante sottolineare come tutti i protocolli siano sicuri ed efficaci in età pediatrica, con basse percentuali di reazioni sistemiche ed alta probabilità di successo terapeutico. La durata consigliata del VIT in età pediatrica sembra essere sovrapponibile a quanto suggerito per l'adulto (3-5 anni).

BOX 5

Il trattamento di elezione nei soggetti con ipersensibilità al veleno di imenotteri che hanno manifestato reazioni sistemiche è basato sull'immunoterapia specifica con il veleno dell'insetto pungitore (VIT) individuato dopo un adeguato *work-up* allergologico.

Le indicazioni all'effettuazione di questo tipo di terapia sono soprattutto verso i soggetti con reazione sistemica che coinvolge altri apparati oltre a quello cutaneo.

La VIT va effettuata per via sottocutanea in ambiente idoneo e si è dimostrata sicura ed efficace con vari protocolli di somministrazione, sia accelerati che convenzionali.

La durata consigliata della VIT in età pediatrica sembra essere sovrapponibile a quanto suggerito per l'adulto (3-5 anni). Indispensabile un follow-up anche dopo interruzione.

La prevenzione

(Carla Mastrorilli, Riccardo Castagnoli)

La prevenzione dell'anafilassi da veleno di imenotteri in pazienti che hanno già sviluppato un pregresso episodio è importante e deve essere supportata con interventi di protezione ambientale e terapia precoce. Mediante l'impiego di azioni preventive ed il pronto rinvio ad un allergologo per la corretta

diagnosi e adeguato follow-up è possibile ridurre considerevolmente il rischio di ricevere una nuova puntura da imenotteri ⁵⁵. È inoltre importante nei soggetti suscettibili trattare adeguatamente l'eventuale nuova puntura attraverso una corretta gestione sia delle reazioni locali estese o della semplice orticaria con antistaminici e cortisonici, sia dell'emergenza allergologica con adrenalina ⁸⁸ (Tab. XIV).

Dovrebbero essere fornite ed illustrate ai pazienti allergici al veleno di imenotteri dettagliate informazioni scritte che descrivano come evitare eventuali punture future. Deve essere fornito un kit medico d'emergenza, che includa antistaminici, cortisonici per uso locale e per os, ma soprattutto autoiniettori di adrenalina, il cui uso va dimostrato e praticato in modo chiaro e ripetuto fino alla perfezione sotto supervisione di un medico o di un'infermiera qualificata ⁸⁹. I pazienti allergici devono essere informati sulla possibilità, quando indicata, di essere sottoposti a VIT, unico trattamento capace di modificare la storia naturale della patologia e migliorare la loro qualità di vita. Informare il paziente su come evitare punture future è una misura preventiva a basso costo che dovrebbe essere implementata. In base alle conoscenze delle condizioni di vita e habitat degli imenotteri, sono state formulate una serie di

raccomandazioni che possono potenzialmente minimizzare il rischio di nuova puntura (Tab. XV) ⁵⁵.

I pazienti devono essere a conoscenza che gli imenotteri pungono solo in autodifesa e che, pertanto, tutte le attività che vengono percepite dall'animale come una potenziale minaccia potrebbero provocare una puntura. Dovrebbero essere fornite ai soggetti a rischio le informazioni dettagliate sui luoghi in cui gli imenotteri costruiscono il loro nido (rami, cavità di tronchi, sottotetti, camini, serre, ecc.), così come alimenti che li attraggono (soprattutto frutta, marmellata, miele, bevande dolci, ecc.).

Attenzione particolare va riservata all'età pediatrica dovendo essere informati delle misure generali di comportamento, i pazienti stessi, gli insegnanti di scuola ed i tutor di eventuali attività ludiche. In particolare, occorre escludere lo svolgimento di attività ricreative all'aria aperta da soli.

Infine, va considerato che circa il 40-85% dei pazienti con reazioni fatali da puntura di imenotteri ⁵ non presenta una storia positiva per pregressa anafilassi. Appare pertanto vitale eseguire una corretta sensibilizzazione sull'argomento (con opportuni strumenti di divulgazione, es. *social media*, associazioni di malati e migliorare le conoscenze su storia naturale e fattori di rischio, specialmente nei pazienti asintomatici sensibilizzati.

TABELLA XIV. Azioni da intraprendere in caso di puntura da imenotteri nei pazienti a rischio per anafilassi.

Essere muniti di piastrina o modulo con note di riconoscimento che segnalino la condizione di allergico
Cercare di allontanarsi il più velocemente possibile, ma con la dovuta cautela, dal luogo dell'incidente
In caso di puntura di ape rimuovere immediatamente il pungiglione, preferibilmente con una scheda magnetica o simili
Controllare immediatamente l'orario, utile per valutare il tempo di comparsa della sintomatologia
Se si è soli, cercare di raggiungere al più presto un luogo abitato o un posto di pronto soccorso, alle prime manifestazioni cliniche segnalare al servizio di pronto intervento sanitario la propria condizione e posizione. Se si è in compagnia, informare immediatamente chi c'è vicino e insieme avviare le procedure precedenti
In caso di comparsa dei sintomi eseguire i farmaci di emergenza necessari, come da piano terapeutico personalizzato

TABELLA XV. Esempi di attività a rischio per le punture di imenotteri e comportamenti da adottare.

Esempi di attività	Azioni preventive
Mangiare e bere all'aperto	Tenere sempre il cibo coperto e le bevande chiuse fino al momento del consumo; Evitare di cucinare all'aperto; Conservare i rifiuti ben chiusi, pulire i bordi delle pattumiere e spruzzarli con insetticida.
Camminare a piedi nudi (soprattutto su prati e spiagge)	Indossare scarpe preferibilmente chiuse; Evitare movimenti bruschi se avvicinati da un'ape o da una vespa.
Praticare giardinaggio (in particolare tagliare siepi o fiori)	Indossare i guanti e prestare attenzione all'uso di falciatrici elettriche che potrebbero inavvertitamente disturbare o rompere nidi nascosti.
Raccogliere frutta Sostare vicino agli alveari quando si raccoglie il miele	Stare lontano da siepi, frutteti e vigne; Premunirsi di un insetticida da tenere in auto; Gli apicoltori devono impiegare misure di protezione (es. tute, maschere, calzari).
Praticare sport all'aperto	Evitare abiti di colori vivaci o neri, colonie, lozioni per capelli e cosmetici profumati poiché attraggono gli insetti; Non indossare pantaloni corti, abiti scollati, camicie sbottonate, ed indumenti che possono intrappolare gli insetti; Cercare di non eseguire attività ricreative o lavorative svolte all'aria aperta da soli.
Rimuovere nidi di vespidi (dal soffitto o da finestre)	Munire di zanzariere le finestre delle abitazioni; Affidare a personale specializzato la bonifica di eventuali alveari o nidi presenti in casa o nelle vicinanze.

BOX 6

La prevenzione dell'anafilassi da veleno di imenotteri in pazienti che hanno già sviluppato sintomi allergici deve essere supportata con interventi di protezione ambientale e terapia precoce.

Vanno evitati i luoghi dove è più possibile incontrare gli insetti e i comportamenti a rischio.

I pazienti e i loro genitori devono essere informati su come meglio rimuovere il pungiglione in caso di puntura di ape e avere un piano terapeutico scritto per le reazioni sia locali che sistemiche.

Addendum

(Mattia Giovannini, Elio Novembre)

Addendum 1. Valutazione pre-effettuazione di una seduta di VIT

(da Krishna et al., 2011 ³⁶, mod.)

- Hai avuto una reazione locale estesa in relazione all'ultima iniezione? Sì/No.
- Se sì alla domanda precedente: quanto estesa è stata la reazione e quanto a lungo è durata?
- Hai avuto una reazione di qualche tipo in relazione all'ultima iniezione dopo aver lasciato l'ambulatorio? Sì/No.
- Sei stato punto dalla tua ultima iniezione? Sì/No.
- Se sì alla domanda precedente, quale insetto ti ha punto? Si è verificata una puntura completa, parziale, singola o multipla? Quale è stato il risultato?
- Hai avuto un raffreddore, un'infezione respiratoria o un'altra infezione nell'ultima settimana? Sì/No.
- Hai ricevuto la diagnosi di qualche nuova patologia recentemente? Sì/No.
- Ci sono stati problemi di qualche tipo con il controllo dell'asma/allergia dalla tua ultima iniezione? Sì/No.
- Hai cambiato l'assunzione di qualche farmaco dalla tua ultima iniezione? Sì/No.

Addendum 2. Misure di sicurezza da ottemperare durante la esecuzione VIT

(da Krishna et al., 2011 ³⁶, mod.)

- a. Misurazione parametri vitali pretrattamento: valutare frequenza cardiaca, pressione arteriosa, frequenza respiratoria, saturazione di ossigeno periferica (e picco di flusso basale negli asmatici).
- b. Somministrazione del corretto allergene e dosaggio: il nome e l'identità del paziente devono essere controllati prima della somministrazione dell'iniezione.
- c. Il corretto veleno, dosaggio e data di scadenza del prodotto dovrebbero essere controllati prima della somministrazione da due operatori sanitari con esperienza nel campo dell'immunoterapia specifica con veleno di imenotteri.
- d. Le iniezioni non dovrebbero essere somministrate se il paziente ha un'infezione intercorrente, particolarmente in quelle interessanti il tratto respiratorio, o altra alterazione significativa dello stato di salute.
- e. Sebbene non sia obbligatorio, è buona pratica clinica documentare nella cartella clinica del paziente il numero di lotto del prodotto che è stato somministrato.
- f. Le iniezioni dovrebbero essere somministrate per via sottocutanea e dovrebbero essere adottate precauzioni appropriate per assicurare che il veleno non sia somministrato all'interno di un vaso sanguigno.
- g. I pazienti dovrebbero essere osservati per un minimo di 60 minuti dopo ogni iniezione. È importante assicurare che il paziente stia bene prima della sua dimissione con ripetizione della rilevazione dei parametri al punto a se necessario.

Addendum 3. Esempi di protocolli terapeutici VIT

(Tabelle a, b, c) (da Krishna et al., 2011 ³⁶, mod.)

TABELLA A. Esempio di protocollo convenzionale.

Settimana numero	Dosaggio sottocutaneo del veleno di ape o vespa (microgrammi)
1	0,01 (potrebbe essere inferiore in base alla sensibilità del paziente)
2	0,1
3	1
4	5
5	10
6	20
7	30
8	40
9	50
10	60
11	80
12	100

TABELLA B. Esempio di protocollo *rush*. Iniezioni ad intervalli di 60 minuti all'interno della stessa giornata

Giorno numero	Dosaggio sottocutaneo del veleno di ape o vespa (microgrammi)
1	0,001-0,01-0,1-0,2-0,4
2	0,8-1,0-2,0-4,0-6,0
3	8,0-10-20-40-60
4	80-100

TABELLA C. Esempio di protocollo *ultra-rush*. Nove iniezioni nell'arco di due giorni; giorno 1: iniezioni ad intervalli di 30-60 minuti; giorno 2: iniezioni ad intervalli di 2-4 ore; giorno 1 e 2 in regime di ricovero; dose di mantenimento di 100 mcg somministrata al giorno 7, 14, 28, 42, 63, 84 ed in seguito mensilmente in regime ambulatoriale

Giorno numero	Dosaggio sottocutaneo del veleno di ape o vespa (microgrammi)
1	0,01-0,1-1,0-10-20-40-80
2	100-100

Bibliografia

- Bilò MB, Pravettoni V, Bignardi D, et al. Hymenoptera venom allergy: management of children and adults in clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019;29:180-205. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0310>
- Severino MG, Campi P, Macchia D, et al. European Polistes venom allergy. *Allergy* 2006;61:860-3. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01077.x>
- CABI. Invasive species compendium. *Vespa velutina*. 2013. <https://www.cabi.org/isc/datasheet/109164>
- Caplan EL, Ford JL, Young PF, et al. Fire ants represent an important risk for anaphylaxis among residents of an endemic region. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1274-7. <https://doi.org/10.1067/mai.2003.1453>
- Bilo BM, Rueff F, Mosbech H, et al. Diagnosis of hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005;60:1339-49. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00963.x>
- Perez-Riverol A, Lasa AM, Dos Santos-Pinto JRA, et al. Insect venom phospholipases A1 and A2: roles in the envenoming process and allergy. *Insect Biochem Mol Biol* 2019;105:10-24. <https://doi.org/10.1016/j.ibmb.2018.12.011>
- Schumacher M, Tveten M, Egen N. Rate and quantity of delivery of venom from honeybee stings. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:831-5. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(94\)90373-5](https://doi.org/10.1016/0091-6749(94)90373-5)
- Visscher PK, Vetter RS, Camazine S. Removing bee stings. *Lancet* 1996;348:301-2. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)01367-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)01367-0)
- Hoffman DR, Jacobson RS. Allergens in hymenoptera venom XII: how much protein is in a sting? *Ann Allergy* 1984;52:276-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6711914>
- Bilò MB, Pravettoni V, Bignardi D, et al. Criteri pratici sulla gestione della allergia al veleno di imenotteri: Consensus italiano. 2017. <http://www.siaaic.org/wp-content/uploads/2018/01/finale.pdf>
- Pérez Pimiento AJ, Vázquez Bautista AA, Prieto Lastra L, et al. Hypersensitivity to vespula and polistes: can we tell the primary sensitization from the clinical history? *Allergol Immunopathol (Madr)* 2007;35:225-7. <https://doi.org/10.1157/13112986>
- von Moos S, Graf N, Johansen P, et al. Risk assessment of hymenoptera re-sting frequency: implications for decision-making in venom immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;160:86-92. <https://doi.org/10.1159/000338942>
- Antonicelli L, Bilò MB, Napoli G, et al. European hornet (*Vespa crabro*) sting: a new risk factor for life-threatening reaction in hymenoptera allergic patients? *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2003;35:199-203. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12872677>
- Quercia O, Incorvaia C, Marseglia GL, et al. Prevalence and incidence of reactions to insect stings in children: a reappraisal. *Minerva Pediatr* 2014;66:257-60.
- Graif Y, Romanozelekha O, Livne I, et al. Allergic reactions to insect stings: Results from a national survey of 10,000 junior high school children in Israel. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1435-9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.03.004>
- Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, et al. Epidemiology of insect venom sensitivity in children and its correlation to clinical and atopic features. *Clin Exp Allergy* 1998;28:834-8. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1998.00313.x>
- Jennings A, Duggan E, Perry IJ, et al. Epidemiology of allergic reactions to hymenoptera stings in Irish school children. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:1166-70. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2010.01054.x>
- Pouessel G, Tanno LK, Claverie C, et al. Fatal anaphylaxis in children in France: analysis of national data. *Pediatr Allergy Immunol* 2018;29:101-4. <https://doi.org/10.1111/pai.12828>
- Fitzgerald KT, Flood AA. Hymenoptera stings. *Clin Tech Small Anim Pract* 2006;21:194-204. <https://doi.org/10.1053/j.ctsap.2006.10.002>
- Bresolin NL, Carvalho FC, Goes JC, et al. Acute renal failure following massive attack by Africanized bee stings. *Pediatr Nephrol* 2002;17:625-7. <https://doi.org/10.1007/s00467-002-0888-0>
- Simons FER, Arduoso LRF, Bilò MB, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:587-93.e22. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.01.038>
- Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69:1026-45. <https://doi.org/10.1111/all.12437>
- Mueller HL. Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J Asthma Res* 1966;3:331-3. <https://doi.org/10.3109/02770906609106941>
- Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977;1:466-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(77\)91953-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(77)91953-5)
- Muraro A, Fernandez-Rivas M, Beyer K, et al. The urgent need for a harmonized severity scoring system for acute allergic reactions. *Allergy* 2018;73:1792-800. <https://doi.org/10.1111/all.13408>

- ²⁶ Bilò MB, Cichocka-Jarosz E, Pumphrey R, et al. Self-medication of anaphylactic reactions due to Hymenoptera stings-an EAACI Task Force Consensus Statement. *Allergy* 2016;71:931-43. <https://doi.org/10.1111/all.12908>
- ²⁷ Yavuz ST, Sahiner UM, Buyuktiryaki B, et al. Clinical features of children with venom allergy and risk factors for severe systemic reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;160:313-21. <https://doi.org/10.1159/000341666>
- ²⁸ Graif Y, Romano-Zelekha O, Livne I, et al. Increased rate and greater severity of allergic reactions to insect sting among schoolchildren with atopic diseases. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:757-62. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2009.00863.x>
- ²⁹ Clark S, Long AA, Gaeta TJ, et al. Multicenter study of emergency department visits for insect sting allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:643-9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.06.026>
- ³⁰ Setticone GA, Chafee FH, Klein DE, et al. Anaphylactic reactions to hymenoptera stings in asthmatic patients. *Clin Allergy* 1980;10:659-65. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1980.tb02149.x>
- ³¹ Pearn J, Hawgood S. Bee-sting anaphylaxis in childhood. *Med J Aust* 1979;2:228-30. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1979.tb127100.x>
- ³² Stoevesandt J, Sturm GJ, Bonadonna P, et al. Risk factors and indicators of severe systemic insect sting reactions. *Allergy* 2020;75:535-45. <https://doi.org/10.1111/all.13945>
- ³³ Stoevesandt J, Hain J, Kerstan A, et al. Over- and underestimated parameters in severe Hymenoptera venom-induced anaphylaxis: cardiovascular medication and absence of urticaria/angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:698-704.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.03.024>
- ³⁴ Arzt L, Bokanovic D, Schwarz I, et al. Hymenoptera stings in the head region induce impressive, but not severe sting reactions. *Allergy* 2016;71:1632-4. <https://doi.org/10.1111/all.12967>
- ³⁵ Ruëff F, Przybilla B, Bilò MB, et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase - a study of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1047-54. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.08.027>
- ³⁶ Krishna MT, Ewan PW, Diwakar L, et al. Diagnosis and management of hymenoptera venom allergy: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1201-20. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03788.x>
- ³⁷ AIFA. Elenchi dei prodotti allergeni ammessi al procedimento per ciascuna Azienda, autorizzati al commercio ope legis ai sensi del D.M 13 dicembre 1991. 2019. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1028586/all1_elenchi_prodotti_allergeni_ammessi_11-2019.pdf/d38957e7-ac0c-d3a1-d3a5-f79567a0cd81
- ³⁸ Cichocka-Jarosz E, Stobiecki M, Brzyski P, et al. Simplification of intradermal skin testing in Hymenoptera venom allergic children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:326-32. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2016.11.006>
- ³⁹ Demoly P, Bousquet JRA. In vivo methods for the study of allergy. In: Adkinson NJ, Yunginger J, Busse W, et al., eds. *Middleton's Allergy - Principles and Practice*. 6th edition. Mosby 2003, pp. 430-443.
- ⁴⁰ Corallino M, Nico A, Kourtis G, et al. Skin testing technique and precision in stinging insect allergy. *J Clin Nurs* 2007;16:1256-64. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2007.01842.x>
- ⁴¹ Hoffman DR. Fatal reactions to hymenoptera stings. *Allergy Asthma Proc* 2003;24:123-7.
- ⁴² Bonadonna P, Perbellini O, Passalacqua G, et al. Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:680-6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.11.018>
- ⁴³ Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:1-250. <https://doi.org/10.1111/pai.12563>
- ⁴⁴ Müller UR, Johansen N, Petersen AB, et al. Hymenoptera venom allergy: analysis of double positivity to honey bee and *Vespula* venom by estimation of IgE antibodies to species-specific major allergens Api m1 and Ves v5. *Allergy* 2009;64:543-8. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01794.x>
- ⁴⁵ Sturm GJ, Bilò MB, Bonadonna P, et al. Ves v 5 can establish the diagnosis in patients without detectable specific IgE to wasp venom and a possible north-south difference in Api m 1 sensitization in Europe. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:817. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.05.047>
- ⁴⁶ Savi E, Peveri S, Makri E, et al. Comparing the ability of molecular diagnosis and CAP-inhibition in identifying the really causative venom in patients with positive tests to *Vespula* and *Polistes* species. *Clin Mol Allergy* 2016;14:3. <https://doi.org/10.1186/s12948-016-0040-5>
- ⁴⁷ Quercia O, Cova V, Martini M, et al. CAP-inhibition, molecular diagnostics, and total IgE in the evaluation of polistes and vespula double sensitization. *Int Arch Allergy Immunol* 2018;177:365-69. <https://doi.org/10.1159/000491939>
- ⁴⁸ Bonadonna P, Bonifacio M, Lombardo C, et al. Hymenoptera allergy and mast cell activation syndromes. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016;16:5. <https://doi.org/10.1007/s11882-015-0582-5>
- ⁴⁹ Yavuz ST, Sackesen C, Sahiner UM, et al. Importance of serum basal tryptase levels in children with insect venom allergy. *Allergy* 2013;68:386-91. <https://doi.org/10.1111/all.12098>
- ⁵⁰ Alvarez-Twose I, González-de-Olano D, Sánchez-Muñoz L, et al. Validation of the REMA score for predicting mast cell clonality and systemic mastocytosis in patients with systemic mast cell activation symptoms. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157:275-80. <https://doi.org/10.1159/000329856>
- ⁵¹ Ruëff F, Przybilla B, Müller U, et al. The sting challenge test in Hymenoptera venom allergy. Position paper of the Subcommittee on Insect Venom Allergy of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 1996;51:216-25. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1996.tb04596.x>
- ⁵² Schummer C, Wirsing M, Schummer W. The pivotal role of vasopressin in refractory anaphylactic shock. *Anesth Analg* 2008;107:620-4. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181770b42>
- ⁵³ Thomas M, Crawford I. Glucagon infusion in refractory anaphylactic shock in patients on beta-blockers. *Emerg Med J* 2005;22:272-3. <https://doi.org/10.1136/emj.2005.023507>
- ⁵⁴ Muraro A, Roberts G, Clark A, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy* 2007;62:857-71. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01421.x>
- ⁵⁵ Bonifazi F, Jutel M, Bilò BM, et al.; EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy* 2005;60:1459-70. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00960.x>
- ⁵⁶ Pucci S, D'Alò S, De Pasquale T, et al. Risk of anaphylaxis in patients with large local reactions to hymenoptera stings: a retrospective and prospective study. *Clin Mol Allergy* 2015;13:21. <https://doi.org/10.1186/s12948-015-0030-z>
- ⁵⁷ Bilò MB, Martini M, Pravettoni V, et al. Large local reactions to Hymenoptera stings: outcome of re-stings in real life. *Allergy* 2019;74:1969-76. <https://doi.org/10.1111/all.13863>
- ⁵⁸ Rodríguez Ferran L, Gómez Tórner N, Cortés Álvarez N, et al. Anaphylaxis at school. Are we prepared? Could we improve? *Allergol Immunopathol (Madr)* 2020;48:384-9. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2019.10.006>
- ⁵⁹ Pouessel G, Lejeune S, Dupond M-P, et al. Individual healthcare plan for

- allergic children at school: Lessons from a 2015-2016 school year survey. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:655-60. <https://doi.org/10.1111/pai.12795>
- ⁶⁰ Bilò MB, Corsi A, Pravettoni V, et al. Development of a model care pathway for the management of Hymenoptera venom allergy: evidence-based key interventions and indicators. *Clin Transl Allergy* 2020;10:8. <https://doi.org/10.1186/s13601-020-00312-3>
 - ⁶¹ Dhami S, Nurmatov U, Varga E-M, et al. Allergen immunotherapy for insect venom allergy: protocol for a systematic review. *Clin Transl Allergy* 2015;6:6. <https://doi.org/10.1186/s13601-016-0095-x>
 - ⁶² Sahiner UM, Durham SR. Hymenoptera venom allergy: how does venom immunotherapy prevent anaphylaxis from bee and wasp stings? *Front Immunol* 2019;10:959. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01959>
 - ⁶³ Valentine MD, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, et al. The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings. *N Engl J Med* 1990;323:1601-3. <https://doi.org/10.1056/NEJM199012063232305>
 - ⁶⁴ Aslam A, Chan H, Warrell DA, et al. Tracking antigen-specific T-cells during clinical tolerance induction in humans. *PLoS One* 2010;5:e11028. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011028>
 - ⁶⁵ Ajduk J, Turkalj M, Gagro A. Regulatory T cells in children undergoing rush venom immunotherapy. *Allergy Asthma Proc* 2012;33:525-30. <https://doi.org/10.2500/aap.2012.33.3608>
 - ⁶⁶ Novak N, Mete N, Bussmann C, et al. Early suppression of basophil activation during allergen-specific immunotherapy by histamine receptor 2. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1153-8.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.04.039>
 - ⁶⁷ Cavkaytar O, Akdis CA, Akdis M. Modulation of immune responses by immunotherapy in allergic diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2014;17:30-7. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2014.07.003>
 - ⁶⁸ Sturm GJ, Varga E-M, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2018;73:744-64. <https://doi.org/10.1111/all.13262>
 - ⁶⁹ Dhami S, Zaman H, Varga E-M, et al. Allergen immunotherapy for insect venom allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;72:342-65. <https://doi.org/10.1111/all.13077>
 - ⁷⁰ Ruëff F, Przybilla B, Bilò MB, et al. Clinical effectiveness of hymenoptera venom immunotherapy: a prospective observational multicenter study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Brooks EG, ed. *PLoS One* 2013;8:e63233. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063233>
 - ⁷¹ Macchia D, Cortellini G, Mauro M, et al. Vespa crabro immunotherapy versus Vespula-venom immunotherapy in Vespa crabro allergy: a comparison study in field re-stings. *World Allergy Organ J* 2018;11:3. <https://doi.org/10.1186/s40413-018-0183-6>
 - ⁷² Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, et al. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med* 1978;299:157-61. <https://doi.org/10.1056/NEJM197807272990401>
 - ⁷³ Müller U, Helbling A, Berchtold E. Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:529-35. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(92\)90319-W](https://doi.org/10.1016/0091-6749(92)90319-W)
 - ⁷⁴ Ruëff F, Vos B, Oude Elberink J, et al. Predictors of clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2014;44:736-46. <https://doi.org/10.1111/cea.12275>
 - ⁷⁵ Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Norman PS, et al. Outcomes of allergy to insect stings in children, with and without venom immunotherapy. *N Engl J Med* 2004;351:668-74. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022952>
 - ⁷⁶ Stritzke AI, Eng PA. Age-dependent sting recurrence and outcome in immunotherapy-treated children with anaphylaxis to Hymenoptera venom. *Clin Exp Allergy* 2013;43:950-5. <https://doi.org/10.1111/cea.12144>
 - ⁷⁷ Gür Çetinkaya P, Esenboga S, Uysal Soyer Ö, et al. Subcutaneous venom immunotherapy in children: efficacy and safety. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120:424-8. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.01.015>
 - ⁷⁸ Steiss JO, Jödicke B, Lindemann H. A modified ultrarush insect venom immunotherapy protocol for children. *Allergy Asthma Proc* 2006;27:148-50.
 - ⁷⁹ Nittner-Marszalska M, Cichocka-Jarosz E, Małaczynska T, et al. Safety of ultrarush venom immunotherapy: comparison between children and adults. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016;26:40-7. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0006>
 - ⁸⁰ Konstantinou GN, Manoussakis E, Douladiris N, et al. A 5-year venom immunotherapy protocol with 50 µg maintenance dose: safety and efficacy in school children. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:393-7. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2010.01137.x>
 - ⁸¹ Müller UR, Ring J. When can immunotherapy for insect sting allergy be stopped? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:324-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.11.018>
 - ⁸² Fiedler C, Mieke U, Treudler R, et al. Long-term follow-up of children after venom immunotherapy: low adherence to anaphylaxis guidelines. *Int Arch Allergy Immunol* 2017;172:167-72. <https://doi.org/10.1159/000458707>
 - ⁸³ Houlston L, Nolan R, Noble V, et al. Honeybee venom immunotherapy in children using a 50-µg maintenance dose. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:98-9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.07.031>
 - ⁸⁴ Golden DBK, Moffitt J, Nicklas RA, et al. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update 2011. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:852-4.e23. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.01.025>
 - ⁸⁵ Golden DBK, Demain J, Freeman T, et al. Stinging insect hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:28-54. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2016.10.031>
 - ⁸⁶ Golden DBK. Rush venom immunotherapy: ready for prime time? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:804-5. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.12.031>
 - ⁸⁷ Confino-Cohen R, Rosman Y, Goldberg A. Rush venom immunotherapy in children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:799-803. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.10.011>
 - ⁸⁸ Clark S, Camargo CA. Emergency treatment and prevention of insect-sting anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:279-83. <https://doi.org/10.1097/01.all.0000235902.02924.e9>
 - ⁸⁹ El Turki A, Smith H, Llewellyn C, et al. A systematic review of patients', parents' and healthcare professionals' adrenaline auto-injector administration techniques. *Emerg Med J* 2017;34:403-416. <https://doi.org/10.1136/emered-2016-205742>