



# Appropriatezza prescrittiva della diagnostica allergologica: bisogni, sogni ed incubi

*A cura di*

**Leonardo Antonicelli<sup>1</sup>, M. Beatrice Bilò<sup>1</sup>, Antonino Musarra<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> *UOC Allergologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona*

<sup>2</sup> *Servizio di Allergologia, Casa della Salute di Scilla, ASP di Reggio Calabria*

*Con la collaborazione del Consiglio Direttivo AAIITO 2016-2019*

## **PREFAZIONE**

L'idea base di questo documento risiede nel tentativo di rispondere ad un'esigenza, attualmente molto sentita a livello dei pazienti, dei media e dei programmatori sanitari: la difficoltà di accesso alle prestazioni sanitarie specialistiche.

Mentre grande enfasi è focalizzata sui disservizi, molta meno attenzione è posta sui motivi che li generano, in particolare l'inappropriatezza di alcune richieste di prestazioni e le loro cause.

Nel caso specifico delle malattie allergiche, che nel giro di mezzo secolo si sono trasformate da patologia di nicchia a patologia di proporzioni epidemiche, è evidente la necessità di divulgare le più recenti conoscenze scientifiche e modalità operative, per coniugare efficacia operativa ed equità di accesso.

Un documento su un tema così delicato, ma ineludibile per la sostenibilità ed il buon funzionamento dei servizi specialistici appare necessario anche in virtù del momento storico che la Sanità Italiana sta vivendo con i nuovi Livelli Essenziali di Assistenza (LEA).

## INDICE

INTRODUZIONE	pag.	5
I PRINCIPI DELLA DIAGNOSTICA ALLERGOLOGICA	pag.	6
MODALITÀ OPERATIVE DELLA DIAGNOSTICA ALLERGOLOGICA	pag.	10
PATOLOGIE CHE NON SI AVVALGONO DELLA DIAGNOSTICA ALLERGOLOGICA	pag.	13
PATOLOGIE CHE SI AVVALGONO DELLA DIAGNOSTICA ALLERGOLOGICA	pag.	17
MISURE DI PREVENZIONE ORIENTATE ALL'ALLERGENE RESPONSABILE	pag.	18
LA TERAPIA CON ALLERGENI	pag.	19
L'IMPIEGO DI FARMACI BIOLOGICI	pag.	21
CONCLUSIONI	pag.	21
BIBLIOGRAFIA	pag.	22

## 1. INTRODUZIONE

Dalla medicina generale all'odontoiatria, dalle chirurgie alla radiologia, i medici fronteggiano con crescente difficoltà la domanda "allergologica" di pazienti sempre più esigenti e disorientati. Questa situazione risente non solo della crescita epidemiologica delle patologie allergiche, ma anche di una distorsione della domanda, legata ad elementi culturali ed organizzativi.

La diffusa carenza di formazione allergologica in ambito medico trasforma un approccio diagnostico, applicabile in un ben definito numero di patologie, nel mezzo per intervenire su una più ampia gamma di bisogni, spesso più emotivi che razionali, conseguenti alla pervasività reale e/o percepita dell'allergia.

Questi bisogni attivano il "sogno del test allergologico" impiegabile per qualsiasi sostanza sospetta, indipendentemente da ogni considerazione di fattibilità, che fughi ogni incertezza. La variegata offerta di test disponibili sul mercato, comprendenti test validati per l'uso clinico (es. prick test), test di ricerca, ancora non chiaramente validati per l'impiego clinico (es. Basotest) e test notoriamente non validati come quelli per le intolleranze alimentari (es. test citotossico, IgG4, DRIA test ecc.) può trasformare i sogni in diagnosi<sup>(1,2)</sup>.

In Inghilterra si stima che solo il 43% dei soggetti inviati allo specialista allergologo abbia test allergologici positivi<sup>(3)</sup>. Una valutazione della sintomatologia di invio alle nostre strutture allergologiche suggerisce che la probabilità pre-test per patologia allergica sia nulla almeno nel 35 % dei pazienti inviati.

Spesso queste diagnosi appaiono subito inconsistenti, aprendo la strada ad ulteriori consultazioni, la cosiddetta "sindrome di Ulisse", ovvero il pellegrinaggio tra vari specialisti con dispendio di tempo, denaro e creazione di liste di attesa. In qualche caso, si generano veri e propri "incubi", rappresentati da vite governate da diete impossibili da seguire, dall'ansia per incombenti e sfuggenti pericoli esterni o da continui ostacoli in ambiente sanitario, per la difficoltà di accesso "dell'allergico" a terapie o procedure diagnostiche.

Una sintetica valutazione su principi, modalità ed effettivo contributo che la diagnostica allergologica può offrire a specialisti e medici di Medicina Generale ci sembra un mezzo utile per intervenire su una situazione sempre più confusa che comporta un rilevante impatto anche sul piano organizzativo.

## 2. I PRINCIPI DELLA DIAGNOSTICA ALLERGOLOGICA

L'evento che dà dignità di scienza all'allergologia risale a metà '800: era nota da tempo la ciclica ricorrenza di sintomi primaverili in alcuni pazienti, il cosiddetto "catarrus aestivus", ma la causa di questa patologia era attribuita a svariate situazioni, dai cicli astrali a germi presenti in primavera.

Il dottor Charles Blackley dimostrò che la presenza dei sintomi primaverili era causata da una reazione anomala al polline di graminacee, attraverso una metodologia che rimane tutt'oggi valida. Egli documentò che, contestualmente alla presenza atmosferica del polline (verifica ambientale), si presentavano i sintomi (anamnesi compatibile) e che, a differenza dei sani, i pollinosici presentavano una risposta infiammatoria a livello cutaneo e congiuntivale al contatto con il polline in questione (test allergologico). Sebbene la mole di conoscenze successivamente accumulate non richieda per ogni paziente la riproduzione di questo percorso, l'aspetto metodologico tuttora valido riguarda il ruolo del test allergologico cutaneo o sierologico positivo, che non rappresenta il "golden standard" della diagnosi, ma un fattore di rischio per allergia, parte di un processo complesso comprendente anamnesi, sintomatologia clinica compatibile e riscontro ambientale dell'allergene sospeso<sup>(4)</sup>.

### L'eclissi dell'anamnesi

L'anamnesi è un elemento cardine per una diagnostica allergologica efficace; purtroppo diversi studi segnalano che è una delle vittime più illustri della medicina tecnologica. Ad esempio, si stima che la prima interruzione del racconto del paziente da parte del medico avvenga dopo 20 secondi, perché il medico confida sempre più nei referti oggettivi delle macchine e dei test di laboratorio ed ha sempre meno tempo per ascoltare il paziente. Spesso è sufficiente un accenno a prurito, rush cutanei, dispnea a far scattare la richiesta di visita allergologica senza alcun ulteriore approfondimento. In alcuni ambiti, ad esempio quello degli effetti indesiderati da farmaci, si evidenziano molto chiaramente le carenze nell'anamnesi, riscontrabili sia nella fase di produzione delle informazioni anamnestiche, sia nella fase della loro successiva gestione.

Per quanto attiene l'ultimo punto, continuano a giungere a consulto pazienti con la richiesta di visita per "allergia a farmaci" o a "mezzo di contrasto iodato" senza alcuna indicazione sul tipo di reazione e sulla molecola impli-

cata; oppure ci si affida a "pizzini", su cui il paziente annota i farmaci che considera rischiosi. La mancanza di queste informazioni è ancor più rilevante in caso di reazioni che si manifestano in ospedale o che giungono al pronto soccorso. In queste sedi di solito ci si concentra sulla terapia d'emergenza, trascurando a volte elementi importanti come il dosaggio della triptasi nel momento dell'acuzie, che potrebbe consentire di documentare l'eventuale liberazione di mediatori peculiari dell'anafilassi, con importanti risvolti prognostici<sup>(5)</sup>. Alcuni anni dopo l'incidente, spesso senza informazioni affidabili, si delega al test allergologico il compito di individuare quello che era palese al momento dell'evento avverso.

Anche in tema di gestione delle informazioni, l'attuale modalità di raccolta dell'anamnesi medica appare discutibile. Spesso ci si limita a chiedere genericamente al paziente se "soffre di allergie", generando elenchi di sostanze a cui il paziente ritiene di essere allergico, in assenza di qualsiasi interpretazione da parte del medico. Ad esempio uno stesso paziente può essere descritto come: "paziente allergico a: polline, melone, chinolonici e mezzo di contrasto iodato"; oppure, verificando le sue affermazioni solo sul piano anamnesticco, si potrebbe ottenere un altro risultato: "Il paziente presenta una oculorinite allergica a polline dall'infanzia, 5 anni fa ha presentato una orticaria acuta dopo ingestione di melone, 3 anni fa ha presentato una tendinite da chinolonici e 2 anni fa ha presentato sensazione di calore e nausea nel corso di infusione di mezzo di contrasto EV". È abbastanza evidente che un po' di tempo speso nell'anamnesi cambia il valore dei dati raccolti.

### La fisiopatologia della diagnostica allergologica

Le patologie allergiche sono le più comuni patologie immunologiche, caratterizzate dalla presenza di specifiche immunoglobuline (IgE specifiche) sintetizzate verso sostanze ambientali, abitualmente proteiche, di solito innocue. La capacità di indurre la produzione di IgE specifiche da parte di alcune proteine identifica queste ultime come allergeni. Sebbene gli allergeni siano numerosi (846 censiti attualmente dal WHO IUIS Allergen Nomenclature Subcommittee), la grandissima maggioranza delle allergie è riconducibile a poche decine di allergeni, con significative variazioni correlate ad aspetti ecologici ed abitudini alimentari degli ambiti geografici di riferimento.

L'interazione tra allergeni e sistema immunitario prevede una fase asintomatica, in cui avviene la sintesi delle IgE specifiche e la loro adesione a spe-

cifiche cellule (mastociti e basofili), abitualmente presenti negli organi di confine tra ambiente interno ed esterno (cute, mucose). Il successivo nuovo contatto tra l'allergene e le IgE specifiche adese a mastociti e basofili ne determina la degranulazione con liberazione di una serie di mediatori chimici (es. istamina, triptasi ecc.) e conseguente comparsa dei sintomi, la cosiddetta fase sintomatica. I sintomi mutano in funzione della sede del contatto (es. rinite, asma, congiuntivite, orticaria acuta etc.) e della modalità di esposizione agli allergeni (occasionale, persistente, ricorrente). L'esposizione persistente agli allergeni condiziona la comparsa di infiammazione cronica dell'organo bersaglio, riconducibile prevalentemente all'effetto dei linfociti Th2, con aspetti tipici sul piano istologico, come la presenza di eosinofili. Viceversa se il contatto con l'allergene avviene direttamente nel circolo sanguigno (farmaci iniettati per via parenterale, punture di insetti) o l'assorbimento mucosale dell'allergene è particolarmente rapido, la sintomatologia può essere violenta ed improvvisa, caratterizzandosi come anafilassi. Secondo le più recenti Linee Guida l'anafilassi viene clinicamente definita come: 1. una reazione grave e a rapida insorgenza che interessi, oltre all'apparato cutaneo-mucoso, quello respiratorio o cardiocircolatorio; 2. una reazione che coinvolga due o più organi (cutaneo, respiratorio, gastro-intestinale, cardio-circolatorio) e che compaia dopo esposizione ad un allergene sospetto; 3. una reazione acuta, caratterizzata da sola ipotensione grave a seguito del contatto con allergene noto<sup>(5)</sup>.

Rispetto alla successione temporale degli eventi biologici, la prospettiva diagnostica dell'allergologo è invertita: si parte da una anamnesi suggestiva e, attraverso l'allergene, si documenta la presenza di IgE specifiche a livello cutaneo o sierologico. La disponibilità dell'allergene è la preconditione necessaria all'effettuazione del test; tuttavia, come per ogni altro approccio diagnostico, non è sufficiente in quanto c'è necessità di un'anamnesi compatibile (probabilità pre-test).

### L'allergene ci racconta una storia

Il riscontro di test positivi verso un allergene ci suggerisce una storia: ad esempio, in un paziente rinitico, il test positivo verso un polline ci indica il periodo dell'anno in cui il paziente dovrebbe sviluppare i sintomi. Se la storia suggerita dall'allergene coincide con quella riferita dal paziente siamo sulla buona strada; se l'anamnesi è assente o non compatibile, un riscontro posi-

tivo può non avere significato clinico. Se invece le due narrazioni (periodo dei sintomi e periodo della fioritura) non coincidono, il risultato del test è da valutare con attenzione.

Per migliorare sensibilità e specificità della diagnosi, da una decina d'anni è in corso un fondamentale progresso tecnologico, che consiste nel passaggio dalla diagnostica con estratti allergenici alla diagnostica per singola proteina allergenica purificata, la cosiddetta diagnostica molecolare o diagnostica per componenti allergeniche (CRD)<sup>(6-8)</sup>.

Le molecole allergeniche sono identificate da una specifica nomenclatura, non facilmente accessibile ai non addetti ai lavori, che aumenta considerevolmente la precisione dalla storia suggerita dall'allergene, identificando molto meglio le caratteristiche chimico/fisiche e biologiche delle proteine allergeniche (Fig. 1).

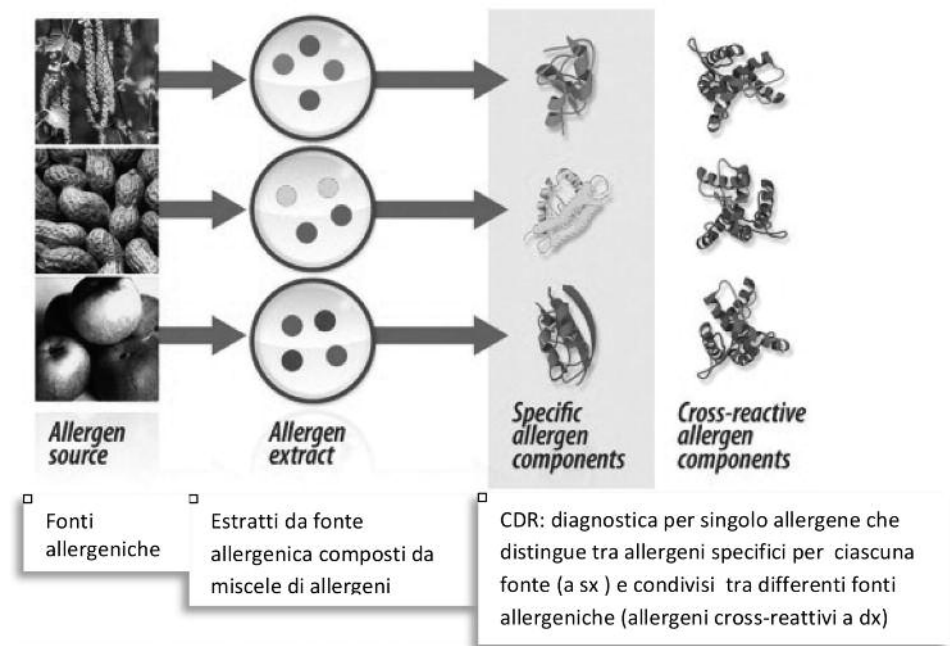


Figura 1: Evoluzione della diagnostica allergenica (modificato da Phadia)

Ciò consente miglioramenti nell'ambito di vari aspetti critici della diagnostica, come ad esempio nel caso delle cosiddette reazioni crociate, discriminando esplicitamente le molecole specifiche della sensibilizzazione allergica

primaria dai panallergeni, molecole cross-reattive e diffuse trasversalmente nel regno vegetale o animale; oppure fornendo informazioni cruciali per l'appropriata prescrizione dell'immunoterapia specifica con allergeni.

Un esempio classico è quello del lattice di gomma, in cui la positività verso l'estratto di lattice può essere legato all'allergene Hev b 8 (profilina) cross-reattivo con le profiline dei pollini, determinando quindi una falsa diagnosi di allergia al lattice in pazienti allergici alle graminacee inducendo in modo inappropriato l'attivazione di procedure intra-operatorie latex-safe<sup>(9)</sup>.

Inoltre la CRD può migliorare la prognosi attraverso informazioni più dettagliate relative alle caratteristiche aerodinamiche delle proteine volatili o alle caratteristiche biologiche di termo e gastro-resistenza delle proteine alimentari.

Infine la CRD può fornire importanti contributi nell'individuazione dei falsi positivi da determinanti carboidratici, condivisi ad esempio da alimenti, pollini e veleno di imenotteri<sup>(7)</sup>.

In conclusione l'approccio allergologico prevede l'analisi di due narrazioni, quella clinica, fornita dal paziente e quella ambientale, suggerita con sempre maggior accuratezza dalla diagnostica allergologica. Se invece di narrazioni si confrontano afasie, sia del paziente (anamnesi assenti o lacunose) sia del test (allergene non disponibile, test applicato a patologia non allergica), l'inappropriatezza della diagnostica diventa evidente.

### 3. MODALITÀ OPERATIVE DELLA DIAGNOSTICA ALLERGOLOGICA

Lo strumento operativo di primo livello per l'allergia respiratoria o alimentare prevede l'impiego di pannelli di test cutanei con estratti allergenici predefiniti in base alle caratteristiche epidemiologiche ed ambientali della allergopatia oggetto di indagine. Questi pannelli, attraverso un limitato numero di estratti allergenici, consentono di avere informazioni sulla maggioranza delle allergie presenti nell'area geografica di riferimento. Un analogo modello operativo si attua per allergia ad imenotteri e farmaci, tenendo conto del fatto che solo un limitato numero di veleni d'insetto (in particolare imenotteri, come api, vespe e calabroni) e di farmaci (es. betalattamici) si avvale di una affidabile diagnostica allergologica. La competenza allergologica consiste nel leggere i risultati dell'indagine di primo livello, non in modo letterale secondo le fonti allergeniche (es. paziente allergico a betulla, pesca e arachide)

ma nel coglierne il sottostante assetto, in chiave di allergologia molecolare. Un esempio è rappresentato dal paziente allergico a PR-10, proteina omologa dell'allergene maggiore della betulla, presente in diversi cibi di origine vegetale e quindi spesso causa di sintomi dovuti a cross-reattività. Alle indicazioni più accurate della diagnostica con le molecole allergeniche corrispondono costi più elevati; è quindi importante la scelta degli strumenti da utilizzare in funzione del quesito clinico.

L'impiego di pannelli più o meno ampi di allergeni, creati estemporaneamente su suggestioni anamnestiche del paziente o di pannelli preordinati verso centinaia di allergeni, nell'ipotesi che la quantità sopperisca alle conoscenze, comporta spesso disorientamento e sprechi.

Un'ulteriore degenerazione della diagnostica allergologica è rappresentata dal cosiddetto "pomfo di prova", ovvero l'inoculazione intradermica di una soluzione estemporanea del farmaco con cui si intende trattare il paziente, per testarne preliminarmente il rischio allergologico, senza alcun considerazione sulle caratteristiche farmacologiche e sulle modalità di preparazione della soluzione da iniettare<sup>(10)</sup>. Nonostante sia stata più volte ribadita la sua totale inattendibilità e pericolosità, questa pratica continua a sopravvivere con conseguenze a volte tragiche<sup>(11)</sup>.

Oltre alle patologie IgE-mediate, esistono patologie allergiche mediate da cellule linfocitarie verso alcune molecole chimiche semplici, che è possibile indagare con la metodica del patch test a lettura ritardata. Tale procedura diagnostica si utilizza, per la gran parte, in pazienti affetti da dermatite da contatto. Sebbene la patologia di riferimento (prevalentemente dermatite da contatto ed alcune reazioni allergiche a farmaci) e la procedura diagnostica siano differenti (patch test) da quelle relative alle reazioni IgE-mediate, anche in questo caso il semplice riscontro di un patch test positivo, in assenza di anamnesi e di contesto clinico ed ambientale compatibile, non ha significato diagnostico.

#### Il test di esposizione controllato

I test cutanei e sierologici per la ricerca delle IgE specifiche sono percepiti come l'unica modalità operativa dell'allergologia, invece sono solo una delle modalità con cui documentare il ruolo dell'allergene; in molte circostanze sono indispensabili altre possibilità operative<sup>(12)</sup>.

Una procedura diagnostica essenziale dell'allergologia è rappresentata dai test di esposizione alla sostanza sospetta controllati con placebo. Il test di esposizione si esplicita in due differenti modalità: il test di provocazione attraverso il quale, con la ri-somministrazione controllata dell'agente sospetto, si intende riprodurre la reazione segnalata dal paziente; il test di tolleranza che intende verificare la tollerabilità di un agente alternativo a quello sospetto, la cui ri-somministrazione sia ritenuta troppo pericolosa. L'impiego di questa procedura è spesso risolutiva in numerosi casi di reazioni a farmaci o ad alimenti, in cui la disponibilità di test diagnostici affidabili è limitata e le interferenze psicosomatiche hanno un ruolo significativo<sup>(13)</sup>.

In effetti questa procedura ha consentito di documentare che il numero di coloro che presumono di essere allergici/intolleranti ad alimenti, additivi, coloranti o che attribuiscono comunque all'alimentazione determinate patologie è molto superiore a quello dei pazienti effettivamente affetti da allergia alimentare<sup>(14,15)</sup>. Ciò pone seri dubbi sull'uso diagnostico/terapeutico di diete dispensate in assenza di una conferma oggettiva del ruolo clinico dei cibi eliminati. Inoltre è stato dimostrato che l'eliminazione automatica di alimenti sulla base del semplice risultato del test, senza tener conto della storia clinica, è una procedura che si è associata paradossalmente ad un aumento di allergia alimentare, in particolare in età pediatrica<sup>(16)</sup>. Diete non necessarie o formulate su presupposti non fondati su prove certe possono comportare rischi, anche gravi, sia sul semplice piano nutrizionale (es. ipovitaminosi) sia in termini più generali, in soggetti a rischio per comportamenti alimentari anomali<sup>(13,17)</sup>.

Il test di esposizione è una procedura diagnostica complessa, in qualche caso pericolosa, che richiede tempo ed a volte la collaborazione di altre professionalità (es. farmacista) per camuffare gli allergeni da somministrare e renderli non riconoscibili. Nonostante la diagnostica per componenti molecolari consenta di limitarne numero e rischi, il test di esposizione controllato con placebo rimane, in alcune situazioni, la procedura diagnostica più affidabile ed insostituibile.

### **I test d'organo**

Va segnalato che approcci diagnostici non allergene-specifici focalizzati all'organo in cui la patologia allergica si manifesta non sono estranei alla diagnostica allergologica ma anzi ne potenziano l'impatto clinico<sup>(11)</sup>. Ad esempio

in un paziente che accede per "rinite", il peso clinico di una sensibilizzazione allergica cambia radicalmente se si documenta la coesistenza di poliposi nasale. Analogamente in un paziente che accede per sospetta asma bronchiale allergico, il peso clinico di una sensibilizzazione allergica può cambiare sensibilmente in funzione dei risultati spirometrici o del livello di ossido nitrico esalato. Concentrare presso un'unica sede test allergologici e test d'organo rappresenta un miglioramento sostanziale nell'appropriatezza dell'offerta diagnostica, in quanto il paziente ha la possibilità, in un'unica sede, di giungere alla diagnosi<sup>(18)</sup>.

In conclusione, una diagnosi allergologica affidabile è una procedura che può richiedere l'impiego di differenti modalità operative: ricondurre la sua complessità ad un'ordalia, affidata ad un unico test, rischia di essere parte del problema invece di essere parte della soluzione.

## **4. PATOLOGIE CHE NON SI AVVALGONO DELLA DIAGNOSTICA ALLERGOLOGICA**

Il primo passo per migliorare l'appropriatezza della diagnostica allergologica è conoscere in quali patologie non è utile l'impiego dei test allergologici. Sebbene si tratti di un'ovvietà, la cosa non è così banale se la più importante associazione allergologica statunitense (AAAAI) ha ufficialmente affermato per quanto attiene l'orticaria cronica che "L'effettuazione di un esteso pannello di test di routine non solo non è cost-effective ma non si associa ad un miglioramento degli outcomes clinici. Non è indicata l'esecuzione di test cutanei o sierologici verso allergeni da inalazione e da ingestione, a meno che non ci sia una chiara anamnesi che indichi in un determinato allergene un fattore scatenante o cronicizzante l'orticaria". Dal momento che ormai si può fare una rapida consultazione di Pubmed anche con il telefonino, attivare consulenze allergologiche per sospetti inconsistenti genera liste d'attesa che ostacolano l'accesso ai pazienti che hanno realmente necessità di una consulenza allergologica. Inoltre si generano frustrazioni sia per il paziente che non risolve i suoi problemi a fronte di costi significativi, sia per lo specialista, costretto ad effettuare procedure diagnostiche in pazienti in cui la probabilità pre-test di allergia è nulla (Fig. 2).



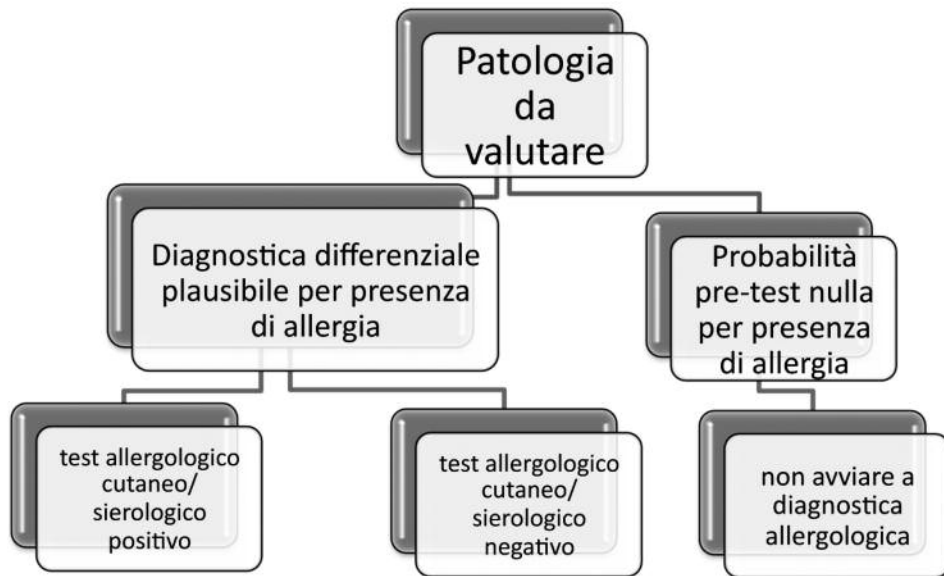


Figura 2: Chi avviare alla diagnostica allergologica?

La tabella 1 propone un elenco orientativo di patologie, in cui non è mai stata dimostrata una patogenesi allergica. L'elenco è necessariamente incompleto: la suggestione della parola allergia è tale che viene spesa, soprattutto dai pazienti, in contesti ampiamente imprevedibili.

Tabella 1: Principali patologie in cui non è presente una patogenesi allergica documentabile

Acne giovanile
Acne rosacea
Afte orali
Artrite
Cefalea
Colon Irritabile
Cistite
Bronchite cronica
Dispepsia/gonfiore addominale, epigastralgia, glossite, stomatite, etc.
Effetti indesiderati da farmaci a patogenesi nota (descritti nel foglietto illustrativo)
Morbo celiaco
Micosi cutanee
Obesità
Prurito sine materia
Punture di zanzara o altri insetti, differenti dagli imenotteri (ovvero api, vespe e calabroni)
Rush cutanei aspecifici
Sindrome da affaticamento cronico
Sindrome da sensibilizzazione chimica multipla
Sindrome da iperreattività

Si documentano spesso richieste inappropriate di diagnostica allergologica nei settori dell'allergia a farmaci e dell'allergia alimentare. Al fine di migliorare l'appropriatezza di invio allo specialista si suggerisce la valutazione preliminare di alcuni aspetti rispettivamente al sospetto di allergia alimentare (Tab. 2) e di allergia a farmaci (Tab. 3). Nel primo caso l'appropriatezza di invio aumenta se la sintomatologia si sviluppa rapidamente (<1 ora) e necessita di terapia farmacologica per la sua regressione. Nel secondo caso l'appropriatezza di invio aumenta con una risposta affermativa al quesito 1,2 e 4.

**Tabella 2: Aspetti clinici compatibili con allergia ad alimenti**

Sintomi suggestivi per allergia alimentare.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prurito a bocca e labbra</li> <li>• Orticaria/angioedema acuto</li> <li>• Sensazione di soffocamento a livello della gola</li> <li>• Dispnea sibilante</li> <li>• Dolori addominali acuti/diarrea</li> <li>• Perdita di conoscenza</li> <li>• Ipotensione arteriosa</li> <li>• Presenza di cofattori associati <ul style="list-style-type: none"> <li>- Esercizio fisico</li> <li>- Alcool</li> <li>- FANS</li> </ul> </li> </ul>
Il sospetto pre-test aumenta se i sintomi sono associati e gli episodi sono ripetuti a seguito di ingestione dello stesso alimento	
Tempo intercorso tra assunzione del cibo e comparsa dei sintomi	<1ora
Modalità di remissione dei sintomi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spontanea</li> <li>• Terapia steroidea sistemica/anti H1</li> <li>• Accesso Pronto Soccorso</li> <li>• Adrenalina</li> </ul>

**Tabella 3: Aspetti da definire per invio appropriato del paziente con sospetta allergia a farmaci**

1. Identificazione del farmaco (o classe di farmaci) sospetto	SI	NO
2. Disponibilità di diagnostica attendibile per il farmaco in esame	SI	NO
3. Indicazioni su eventuali terapie tollerate	SI	NO
4. Disponibilità di cartella clinica, se evento avverso occorso in ambiente ospedaliero	SI	NO
5. Disponibilità di farmaci alternativi parimenti efficaci	SI	NO
6. Compatibilità dell'evento avverso con effetti indesiderati noti del farmaco in questione	SI	NO

## 5. PATOLOGIE CHE SI AVVALGONO DELLA DIAGNOSTICA ALLERGOLOGICA

Le patologie in cui la richiesta di consulenza allergica è appropriata sono indicate nella tabella 4.

**Tabella 4: Patologie in cui la richiesta di consulenza allergologica è appropriata**

Congiuntivite
Rinite
Rinosinusite cronica con e senza polipi
Asma bronchiale
Dermatite atopica
Dermatite da contatto
Orticaria acuta dopo assunzione di alimenti o farmaci o dopo puntura di imenotteri
Orticaria cronica non responsiva ad antistaminico a dosaggio elevato
Reazione anafilattica o shock anafilattico seguente assunzione di farmaci, alimenti, puntura di imenotteri, esercizio fisico o senza causa apparente
Edema della glottide
Esofagite eosinofila
Sindrome allergica orale

La consulenza allergologica è utile in particolare se si intende modificare la gestione del paziente in chiave preventiva o terapeutica in funzione dei risultati dei test allergologici (Fig. 3).



Figura 3: Modifiche gestionali che la consulenza allergologica comporta sulla gestione del paziente

## 6. MISURE DI PREVENZIONE ORIENTATE ALL'ALLERGENE RESPONSABILE

### Allergia alimentare

La dieta che escluda gli alimenti responsabili delle reazioni allergiche è il più classico approccio preventivo allergene-correlato, che ha importanti ricadute per la prognosi del paziente. L'indicazione della dieta si deve fondare su prove certe e va scoraggiato l'uso di approcci dietetici non basati su solide basi scientifiche. Una recente applicazione della dieta di esclusione è stata suggerita nell'esofagite eosinofila; in questo caso la dieta non viene guidata dai riscontri allergologici cutanei e sierologici ma da una procedura complessa, che prevede una stretta collaborazione tra allergologo e gastroenterologo e l'effettuazione di numerosi prelievi biotipici esofagei<sup>(19)</sup>.

### Allergia respiratoria

L'adozione di norme di prevenzione ambientale per l'acaro della polvere e gli altri allergeni degli ambienti domestici (animali domestici, muffe) ha un

effetto clinicamente utile nel ridurre la sintomatologia, in particolare in situazioni con alto livello di rischio (ambienti in cui siano presenti animali, presenza di muffa etc.). Tuttavia la complessità metodologica necessaria a documentare l'efficacia delle norme di prevenzione ambientale negli studi clinici controllati assegna loro un livello di evidenza basso. Un altro ambito in cui l'effetto delle misure di prevenzione ambientale è determinante riguarda i casi di allergia a lattice di gomma e ad allergeni professionali<sup>(9,20)</sup>.

### Allergia a farmaci

Evitare il farmaco coinvolto in un evento avverso ed applicare i criteri con cui la sostituzione deve avvenire fanno parte della formazione di base di ogni medico enunciata sui trattati di Medicina Interna. Il test allergologico (test cutaneo e sierologico e test di esposizione/provocazione) può essere utile nel governare le sostituzioni in casi selezionati di allergia a farmaci (discriminazione cross-reattività tra antibiotici betalattamici, discriminazione tra i vari agenti coinvolti in incidenti in corso di anestesia generale etc.) o le modalità di sostituzione in pazienti con reazioni a farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

### Allergia a veleno di imenotteri

Per evidenti motivi le norme precauzionali in questo ambito hanno un ruolo marginale.

## 7. LA TERAPIA CON ALLERGENI

### Allergia respiratoria

La terapia immunologica con allergeni o immunoterapia specifica (AIT) per allergia ad allergeni da inalazione (pollini ed acari in particolare) è una procedura terapeutica la cui efficacia su rinite ed asma allergico è stata documentata con studi clinici controllati e confermata da meta-analisi (evidenza A)<sup>(21)</sup>. La sua efficacia è analoga alle migliori terapie farmacologiche attualmente disponibili e si manifesta entro 5-10 mesi dall'inizio del trattamento; se non si documenta efficacia dopo il primo anno di terapia il caso va riconsiderato. Oltre all'effetto sintomatico, l'AIT è un modificatore biologico della patologia allergica: l'attenuazione/scomparsa della sintomatologia, che si evidenzia fin dal primo anno di somministrazione, si consolida nei successivi

anni (da 3 a 5) di somministrazione e permane stabile per molti anni dopo la sospensione del trattamento, comportando spesso una remissione della patologia. A fronte di questi aspetti positivi, l'AIT comporta la disponibilità del paziente ad un trattamento prolungato, che, nel caso della terapia iniettiva, richiede l'accesso ricorrente (in media 1 volta al mese) all'ambulatorio del medico iniettore. Inoltre può comportare costi per l'acquisto dell'estratto allergenico: attualmente solo l'AIT sublinguale per graminacee è dispensata gratuitamente dal SSN. Alla luce di ciò, il medico di Medicina Generale dovrebbe avviare al controllo allergologico i pazienti che non trovano giovamento dalla terapia farmacologica o che hanno intenzione di eseguire comunque l'AIT<sup>(22)</sup>. L'effettuazione di procedure diagnostiche allergologiche senza prescrivere l'immunoterapia specifica può essere paragonata alla prescrizione di un antibiogramma in tutti pazienti affetti da bronchite acuta o tonsillite e successiva somministrazione di un antibiotico a largo spettro. Considerando che dati recenti indicano che il 25% della popolazione normale in Italia è affetta da rinite allergica, la ricaduta organizzativa di questa mancata riflessione può essere sostanziale<sup>(23)</sup>.

### **Allergia alimentare**

La reintroduzione controllata dell'alimento responsabile di reazione allergica a dosaggi progressivamente crescenti è una procedura abitualmente effettuata soprattutto in ambiente pediatrico, in particolare con latte e uovo (cosiddetta desensibilizzazione per via orale o sublinguale). Si tratta di una procedura che comporta un certo livello di rischio e va effettuata sotto controllo medico in ambiente idoneo. Nei casi gravi tale procedura va governata da specialisti in ambito ospedaliero.

### **Allergia a farmaci**

Qualora fosse indispensabile attuare una terapia con un farmaco verso cui il paziente è allergico e non fossero possibili alternative terapeutiche, si può adottare la procedura della desensibilizzazione, che consente, partendo da dosaggi minimi progressivamente crescenti, la tolleranza del farmaco in questione in un percentuale elevata di pazienti. Si tratta di una procedura complessa, non disponibile per ogni farmaco e non esente da rischi, anche gravi. I farmaci verso cui sono disponibili le procedure più consolidate sono l'ac. acetilsalicilico, il cotrimossazolo, alcuni antibiotici betalattamici, l'allopurinolo, alcuni farmaci anti-neoplastici.

### **Allergia al veleno di imenotteri**

La disponibilità di estratti standardizzati di veleno di ape e vespa consente di effettuare l'AIT, che ha altissima efficacia nei confronti delle reazioni gravi da ripuntura<sup>(24,25)</sup>. Le reazioni locali estese non presentano indicazione sia alla prescrizione di adrenalina autoiniettabile<sup>(26)</sup>, che alla effettuazione dell'AIT<sup>(25)</sup>. L'indisponibilità di estratti standardizzati di veleno non consente la diagnostica e l'AIT per reazioni indesiderate da puntura di altri insetti (moscerini, zanzare, tafani, etc.)

## **8. L'IMPIEGO DI FARMACI BIOLOGICI**

L'omalizumab, farmaco biologico anti-IgE, si è dimostrato molto efficace in pazienti affetti da asma allergico grave o da orticaria cronica, non responsivi alle terapie farmacologiche standard<sup>(27-29)</sup>. L'Allergologo ha le competenze specifiche per gestire queste affezioni.

L'imminente arrivo sul mercato di ulteriori farmaci biologici, indirizzati su altri bersagli molecolari della flogosi Th2 che sottende le patologie croniche a livello respiratorio (asma bronchiale, rinosinusite con poliposi nasale) e cutaneo (dermatite atopica) lascia intravedere un ampliamento delle possibilità operative di tipo terapeutico da parte dello Specialista Allergologo.

## **9. CONCLUSIONI**

L'appropriatezza è una tematica che coinvolge tutti gli ambiti operativi del Sistema Sanitario Nazionale, compresa l'allergologia.

In questo specifico ambito specialistico, le maggiori criticità si riscontrano nella tendenza a prescrivere test allergologici in patologie non allergiche, che non si giovano a priori di tale valutazione e nella formulazione di quesiti diagnostici, che non tengono conto delle risposte che l'allergologia può effettivamente fornire. Tutto ciò va a scapito dell'accesso a prestazioni diagnostiche e terapeutiche, sempre più evolute, che l'allergologia è in grado di offrire, in particolare ai pazienti allergici più gravi.

Si auspica che il lettore, giunto alla conclusione di questo articolo, si sia convinto che il suo attivo contributo nel distinguere i bisogni dai sogni è indispensabile per preservare un'allergologia pubblica efficace ed efficiente.

## Bibliografia

- 1 Senna G, Passalacqua G, Lombardi C, Antonicelli L. Position paper: controversial and unproven diagnostic procedures for food allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2004; 36:139-45.
- 2 Allergie ed Intolleranze Alimentari. Documento Condiviso FNOMCEO e Società Allergologiche Italiane (AAIITO-SIAAIC-SIAIP); 2015:1-55.
- 3 Jones RB, Ashurst EJ, Jones D, Gude R, Kaminski E. Development and implementation of a decision pathway for general practitioners for the management or referral of suspected allergy. *J Public Health Res.* 2014;3:248. Doi.10.4081/jphr.2014.
- 4 Hamilton RG. Allergic sensitization is a key risk factor for but not synonymous with allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 360-2
- 5 Simons FE, Arduso LR, Bilò MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM, Lieberman P, Lockey RF, Muraro A, Roberts G, Sanchez-Borges M, Sheikh A, Shek LP, Wallace DV, Worm M. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2014;7:9.
- 6 Antonicelli L, Braschi MC. Attualità in tema di diagnostica allergologica. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 2012;27: 2-7
- 7 Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, Aalberse RC, Agache I, Asero R, Ballmer-Weber B, Barber D, Beyer K, Biedermann T, Bilò MB, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27 Suppl 23:1-250.
- 8 Antonicelli L, Massaccesi C, Braschi MC, Cinti B, Bilò MB, Bonifazi F. Component resolved diagnosis in real life: the risk assessment of food allergy using microarray-based immunoassay. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2014;46:30-4.
- 9 Antonicelli L, Micucci C, Mistrello G, Roncarolo D, Zanotta S, Cinti B, Garritani MS, Bonifazi F. Improving latex-allergy diagnosis: the clinical role of Hev b8-specific IgE. *Allergy.* 2008;63:620-1.
- 10 Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, Bircher A, Blanca M, Bonadonna B, Campi P, Castro E, Cernadas JR, Chiriac AM, Demoly P, Grosber M, Gooi J, Lombardo C, Mertes PM, Mosbech H, Nasser S, Pagani M, Ring J, Romano A, Scherer K, Schnyder B, Testi S, Torres M, Trautmann A, Terreehorst I; ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy.* 2013;68:702-12.
- 11 Riezzo I, Bello S, Neri M, Turillazzi E, Fineschi V. Ceftriaxone intradermal test-related fatal anaphylactic shock: a medico-legal nightmare. *Allergy.* 2010;65:130-1.
- 12 Agache I, Bilò M, Braunstahl GJ, Delgado L, Demoly P, Eigenmann P, Gevaert P, Gomes E, Hellings P, Horak F, Muraro A, Werfel T, Jutel M. In vivo diagnosis of allergic diseases— allergen provocation tests. *Allergy.* 2015;70: 355-65.
- 13 Teufel M, Biedermann T, Rapps N, Hausteiner C, Henningsen P, Enck P, Zipfel S. Psychological burden of food allergy. *World J Gastroenterol.* 2007;13:3456-65.
- 14 Ortolani C, Bruijnzeel-Koomen C, Bengtsson U, Bindslev-Jensen C, Björkstén B, Høst A, Spano M, Jarish R, Madsen C, Nekam K, Paganelli R, Poulsen LK, Wüthrich B. Controversial aspects of adverse reactions to food. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) Reactions to Food Subcommittee.* *Allergy.* 1999;54:27-45.
- 15 Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, Sigurdardottir ST, Lindner T, Goldhahn K, Dahlstrom J, McBride D, Madsen C. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:638-46.
- 16 Young MC. Elimination diet in eczema - A cautionary tale. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4:237-8
- 17 Alvares M, Kao L, Mittal V, Wu A, Clark A, Bird JA. Misdiagnosed food allergy resulting in severe malnutrition in an infant. *Pediatrics.* 2013;132:229-32.
- 18 Choo-Kang LR. Becoming a complete "asthmologist". *Chest.* 2005;128:3093-6.
- 19 Wechsler JB, Schwartz S, Amsden K, Kagalwalla AF. Elimination diets in the management of eosinophilic esophagitis. *J Asthma Allergy.* 2014; 24;7:85-94.
- 20 Antonicelli L, Ruello ML, Monsalve RI, González R, Fava G, Bonifazi F. Assessment of airborne soy-hull allergen (Gly m 1) in the Port of Ancona, Italy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2010;42:178-85.
- 21 Musarra A, Bilò MB, Bonini S, Canonica GW, Senna GE. Consensus on allergen specific immunotherapy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2013;45 Suppl 3:1-49.
- 22 Gendo K, Larson EB. Evidence-based diagnostic strategies for evaluating suspected allergic rhinitis. *Ann Intern Med.* 2004;140:278-89.
- 23 de Marco R, Cappa V, Accordini S, Rava M, Antonicelli L, Bortolami O, Braggion, M, Bugiani M, Casali L, Cazzoletti L, Cerveri I, Fois AG, Girardi P, Locatelli F, Marcon A, Marinoni A, Panico MG, Pirina P, Villani S, Zanolin ME, Verlato G; GEIRD Study Group. Trends in the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy between 1991 and 2010. *Eur Respir J.* 2012;39:883-92.
- 24 Bilò MB. Anaphylaxis caused by Hymenoptera stings: from epidemiology to treatment. *Allergy.* 2011;66 Suppl 95:35-7.
- 25 Bilò MB, Kamberi E, Tontini C, Marinangeli L, Cognigni M, Brianzoni MF, Garritani MS, Antonicelli L. High adherence to hymenoptera venom subcutaneous immunotherapy over a 5-year follow-up: A real-life experience. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4:327-9.
- 26 Bilò MB, Cichocka-Jarosz E, Pumphrey R, Oude-Elberink JN, Lange J, Jakob T, Bonadonna P, Fernandez J, Kosnik M, Helbling A, Mosbech H, Gawlik R, Niedoszytko M, et al. Self-medication of anaphylactic reactions due to Hymenoptera stings-an EAACI Task Force Consensus Statement. *Allergy.* 2016;71:931-4
- 27 Antonicelli L, Stagnozzi G, Giuliodoro S, Abbruzzetti A, Massaccesi C. The safety of omalizumab therapy in a patient with severe persistent allergic asthma and hepatitis C. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009; 103:269-70.
- 28 Tontini C, Marinangeli L, Cognigni M, Bilò MB, Antonicelli L. Omalizumab in chronic spontaneous urticaria: patient-tailored tapering or planned discontinuation? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115:147-8.
- 29 Tan HT, Sugita K, Akdis CA. Novel Biologicals for the Treatment of Allergic Diseases and Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016; 16:70.

Finito di stampare nel mese di Marzo 2017  
nella tipografia PUNTOSTAMPA • Firenze

# **CONSIGLIO DIRETTIVO AAIITO 2016-2019**

## **PRESIDENTE**

Antonino Musarra (Reggio Calabria)

## **PAST PRESIDENT**

Maria Beatrice Bilò (Ancona)

## **PRESIDENTE DESIGNATO**

Riccardo Asero (Milano)

## **VICE PRESIDENTE**

Francesco Murzilli (Avezzano)

## **SEGRETARIO**

Giuseppina Manzotti (Milano)

## **TESORIERE**

Oliviero Quercia (Faenza)

## **CONSIGLIERI**

Michele Giovannini (Bologna)

Maria Carmela Montera (Salerno)

Lionello Muratore (Lecce)

Battista Roberto Polillo (Roma)

Danilo Villalta (Pordenone)

Susanna Voltolini (Genova)

Maria Teresa Zedda (Cagliari)