

L'anafilassi alimentare: una guida pratica

Come identificare un'anafilassi

Daniele G. Ghiglioni



Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

Venezia, 14 settembre 2017

GUIDA PRATICA SULLE ALLERGIE

Coordinamento scientifico
a cura di Maria Carmen Verze



ALLERGIE ALIMENTARI

Iride Dello Iacono, Alberto Martelli,
Vito Leonardo Miniello

Le AA “percepite” spesso non sono reali:

- dati di autovalutazione riportano un'incidenza compresa tra il 12,4% e il 25%,
- confermati dal test di provocazione orale (TPO) solo nell'1,5-3,5% dei casi.
- In generale **l'AA è più frequente in età pediatrica**, stimandosi un'incidenza del 5-8% rispetto all'1-2% in età adulta.
- Dal momento che pochi studi epidemiologici hanno utilizzato il gold standard diagnostico, ossia il **TPO in doppio cieco contro placebo**, sono necessarie ulteriori ricerche per una più accurata determinazione della prevalenza e dell'incidenza dell'AA nella popolazione pediatrica.

Allergia alimentare e anafilassi: ... i numeri

L'AA rappresenta un rilevante problema di morbidità e mortalità:

- gli **alimenti** costituiscono il **fattore scatenante più importante dell'anafilassi in età pediatrica**,
- anche se la prevalenza di anafilassi fatale è dello 0,001%.
- Studi europei suggeriscono un'incidenza dell'anafilassi variabile da 1,5 a 7,9/100.000 persone/anno.

GUIDA PRATICA
SULLE ALLERGIE

- **L'AA è una malattia del mondo sviluppato.**
- **La crescita del numero di allergici si registra soprattutto**
 - nei Paesi più ricchi con un alto reddito pro-capite,
 - negli strati più elevati della popolazione,
 - tra quelli più colti e
 - nelle famiglie con meno figli.
- **L'AA rappresenta il primo gradino della marcia allergica**
- **svilupparla entro i primi 24 mesi di vita significa avere la massima probabilità per i bambini di diventare asmatici intorno ai 7 anni.**

GUIDA PRATICA
SULLE ALLERGIE

Boom di allergie

- lo **stile di vita** in generale,
 - il tipo di **alimentazione**,
 - il grado di **igiene**,
 - le modalità di **svezzamento**;
 - gli alimenti troppo manipolati e raffinati,
 - l'eccessiva cura della pulizia,
 - il minor contatto con ambienti naturali
- fanno sì che

il sistema immunitario dei neonati sia meno stimolato a produrre anticorpi protettivi per le allergie.

Secondo uno studio del Journal of Allergy and Clinical Immunology, un altro fattore socio-economico importante per le allergie è la **disuguaglianza**.



I FENOTIPI DELLE ALLERGIE ALIMENTARI

Nel 2010 le “US National Institutes of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)-sponsored guidelines” hanno definito l’AA come “una reazione avversa derivante da una specifica risposta immunitaria riproducibile alla riesposizione ad un determinato cibo”.

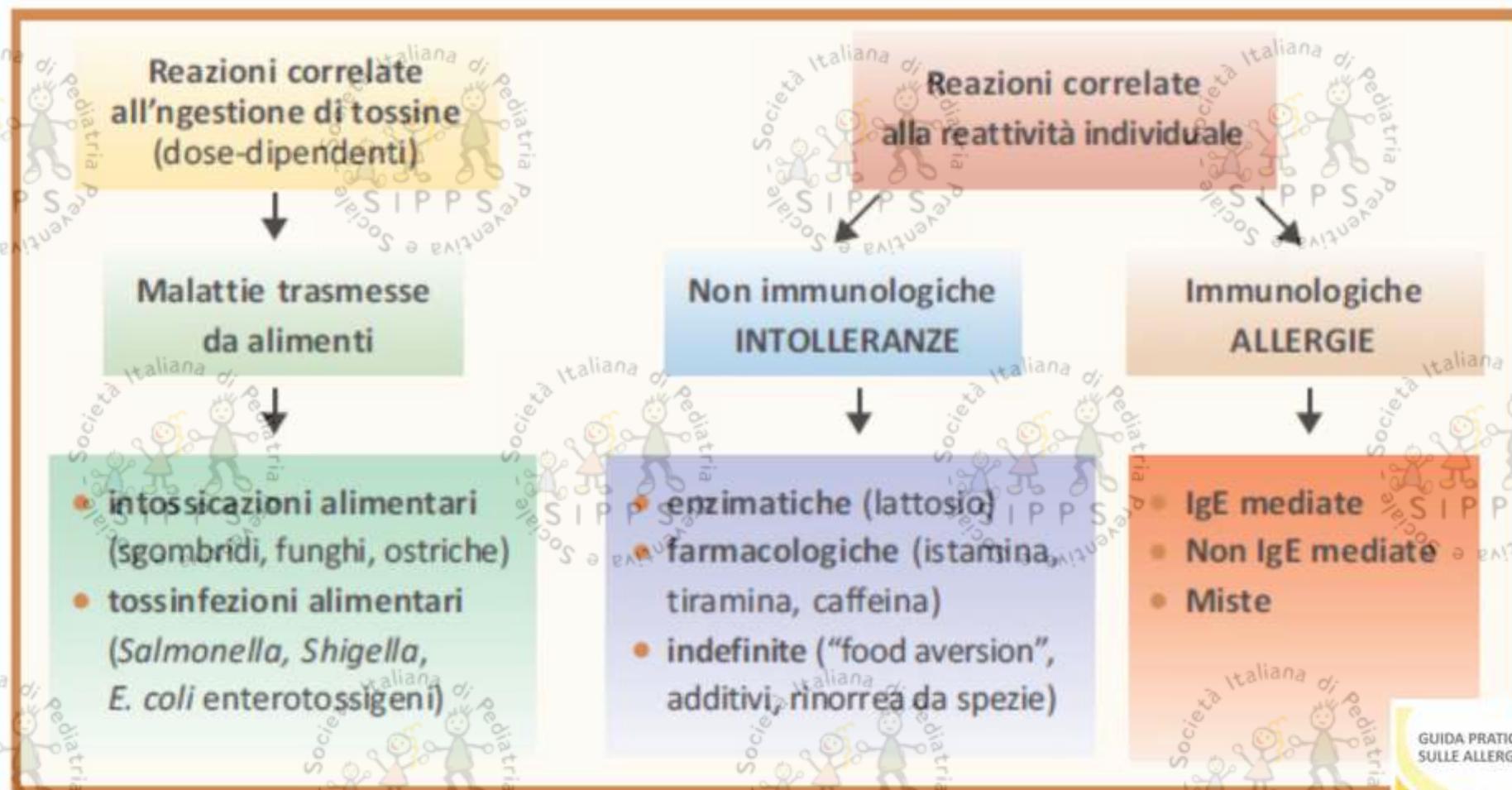
Tale definizione comprende:

- reazioni IgE-mediate,
 - reazioni non IgE-mediate,
 - reazioni miste, IgE- e non IgE-mediate,
- in accordo con la classificazione di altre LG internazionali.

Esistono, inoltre, numerose reazioni avverse ad alimenti che non coinvolgono una risposta immune e che, pertanto, non possono essere considerate AA. Esse includono disordini metabolici (ad es. l’intolleranza al lattosio ed all’alcool), risposte a componenti alimentari farmacologicamente attivi (ad es. la caffeina), reazioni a tossine prodotte per contaminazione microbica (ad es. la sindrome sgombroide). Infine, alcune risposte su base psicologica o neurologica, come la “food aversion” o la rinorea causata da spezie, possono mimare una AA ma non debbono essere considerate tali. Queste reazioni avverse ad alimenti costituiscono il capitolo conosciuto come **intolleranze alimentari (Tab. 1)**.

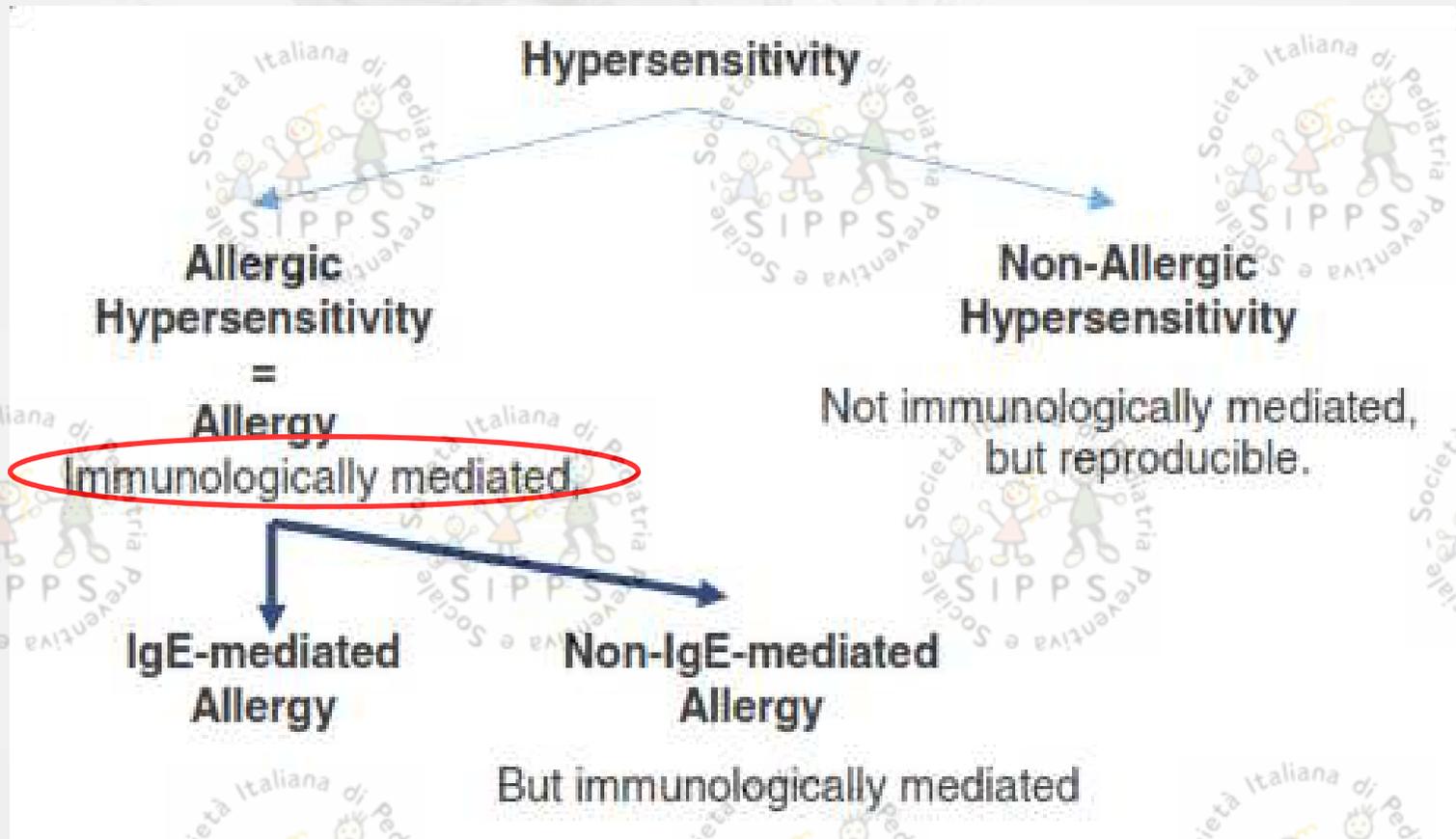
GUIDA PRATICA
SULLE ALLERGIE

Tabella 1
Reazioni Averse ad Alimenti



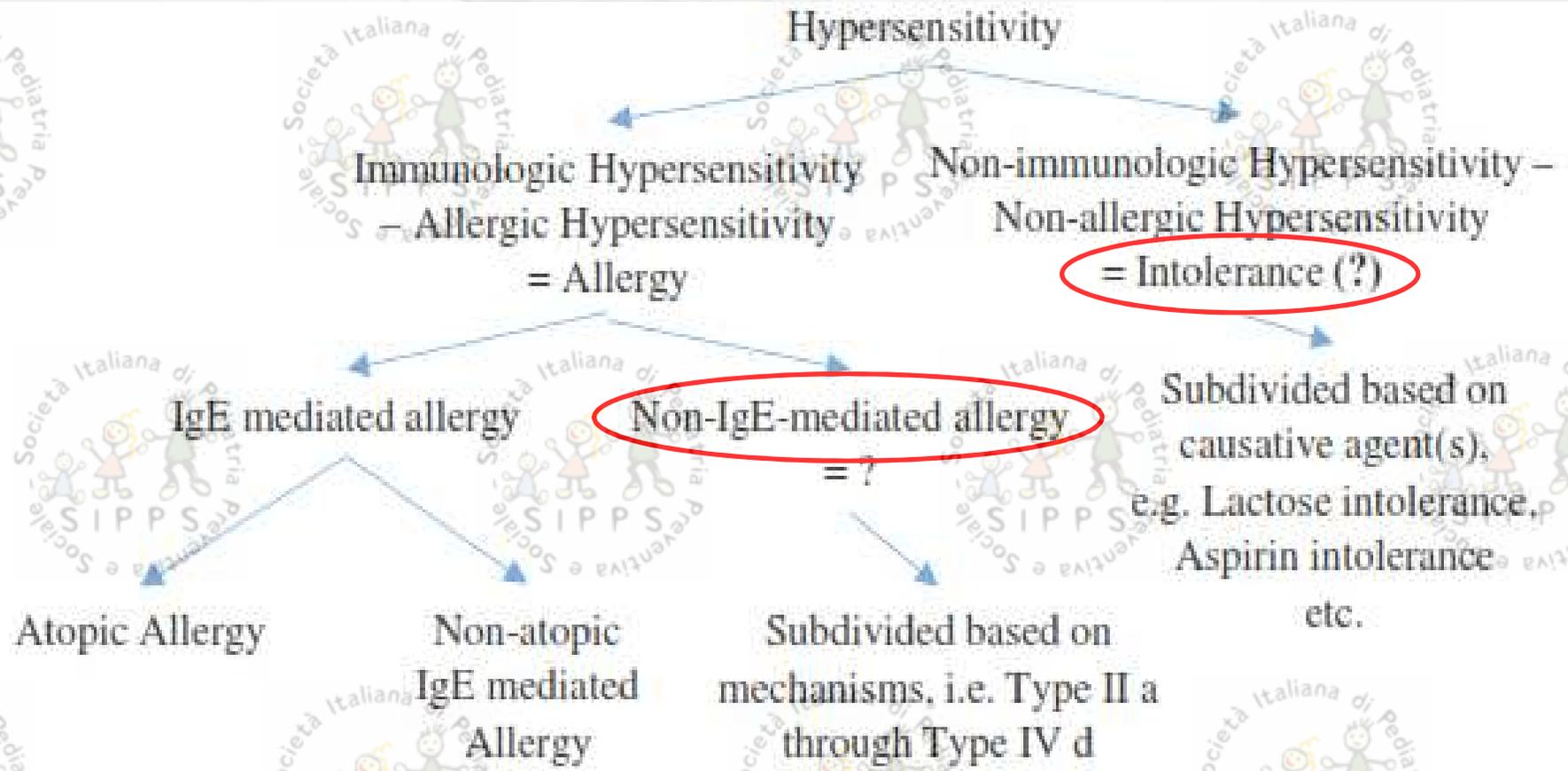
GUIDA PRATICA
SULLE ALLERGIE

Nomenclatura EAACI/WAO per l'allergia alimentare



Johansson SGO et al. A revised nomenclature for allergy. *Allergy* 2001;56:813-24

Classificazione di Ipersensibilità



Dreborg S. Debates in allergy medicine: food intolerance does not exist. *World Allergy Organ J.* 2015;8:37.

I FENOTIPI CLINICI: LE FORME IgE E NON IgE-MEDIATE

La differenza nella risposta clinica all'allergene alimentare configura i primi due grandi fenotipi dell'allergia alimentare (IgE/non IgE) che non è però detto che siano sempre disgiunti. In alcuni casi possono coesistere, in uno stesso bambino, sia reazioni cliniche immediate che ritardate.

Alla base di questo polimorfismo clinico stanno diversi meccanismi immunome-diati innescati dalla reazione allergica. Da un punto di vista classificativo e clinico si distinguono pertanto:

- reazioni IgE-mediate, ad esordio acuto dopo il challenge con l'alimento,
- reazioni cellulo-mediate, ad esordio ritardato,
- reazioni miste IgE-mediate/cellulo-mediate, ad esordio immediato e ritardato (Tab. 2).

Tabella 2
I fenotipi clinici dell'allergia alimentare

Reazioni allergiche IgE-mediate	Reazioni allergiche non IgE-mediate o cellulo-mediate	Reazioni allergiche miste IgE e non IgE-mediate
Orticaria-angioedema acuto	Proctite/proctocolite allergica indotta da proteine alimentari	Esofagite/gastroenterite eosinofila
Orticaria da contatto	Enterocolite allergica indotta da proteine alimentari (FPIES)	Dermatite atopica
Anafilassi	Sindrome enteropatica indotta da proteine alimentari	
Anafilassi cibo-dipendente esercizio-indotta	Dermatite allergica da contatto (DAC)	
Sindrome orale allergica	Sindrome di Heiner	
Ipersensibilità immediata gastrointestinale		

Sintomatologia

I sintomi delle reazioni allergiche alimento-indotti sono, classicamente, distinti in:

- sintomi **immediati**: insorgono **da pochi minuti a poche ore**; (in genere, massimo due ore) dall'ingestione dell'alimento offending;
- sintomi **ritardati**: insorgono **dopo almeno due ore** (eccezionalmente prima) dall'ingestione dell'alimento offending.



Sintomi di reazione allergica alimento-indotta

ORGANO TARGET	SINTOMI IMMEDIATI	SINTOMI RITARDATI
Cute	Eritema Prurito Orticaria Eruzione morbilliforme Angioedema	Eritema Prurito Flush Eruzione morbilliforme Rush eczematoso
Occhi	Prurito Eritema congiuntivale Fissurazioni Edema periorbitario	Prurito Eritema congiuntivale Fissurazioni Edema periorbitario
Alte vie respiratorie	Congestione nasale Prurito Rinorrea Starnuti Edema laringeo Tosse secca stizzosa	
Basse vie respiratorie	Tosse Costrizione toracica Dispnea Fischio Retrazione intercostale Uso dei muscoli accessori	Tosse, dispnea e fischio
App. gastrointestinale (orale)	Angioedema delle labbra, della lingua o del palato Prurito orale Gonfiore della lingua	
App. gastrointestinale (basso)	Nausea Dolori addominali Reflusso Vomito Diarrea	Nausea Dolori addominali Reflusso Vomito Diarrea Ematochezia Irritabilità e rifiuto del cibo Perdita di peso (bambini più piccoli)
App. cardiovascolare	Tachicardia (occasionale bradicardia nella anafilassi) Ipotensione Capogiri Sincope Perdita di coscienza	
Miscellanea	Contrazioni uterine Sensazione di morte imminente	

NIAID 2010 modificata.

Segni e sintomi di anafilassi

Coinvolgimento della cute/mucose

Prurito, orticaria diffusa, angioedema, rossore

Compromissione respiratoria

Dispnea, wheezing/broncospasmo, diminuito picco di flusso espiratorio, stridore, ipossiemia, arresto respiratorio

Compromissione cardiovascolare

Ipotensione o sintomi associati a disfunzione d'organo: collasso, sincope, incontinenza urinaria o fecale, arresto cardiaco

Ipotensione: pressione sistolica

- <70 mmHg da 1 mese ad 1 anno
- <70 + (età x 2) mmHg da 1 a 10 anni
- <90 mmHg da 11 a 17 anni
- decremento >30% rispetto alla pressione base per quel soggetto

Sintomi gastrointestinali persistenti

Dolore addominale, vomito, diarrea

GUIDA PRATICA
SULLE ALLERGIE

Sintomi e segni dell'anafilassi nel lattante

Segni di difficile interpretazione

Generali: cambi di comportamento non specifici
Cute e mucose: rossore
Respiratorio: dispnea, disfonia, scialorrea, aumento delle secrezioni
Gastrointestinale: espettorazione/rigurgito, perdita di feci, coliche addominali
Cardiovascolare: ipotensione, tachicardia ($>120-130$ battiti/min dal 3° mese al 2° anno di vita incluso), perdita del controllo degli sfinteri
Sistema nervoso centrale: torpore, sonnolenza

Segni ovvi, ma aspecifici

Cute e mucose: rapida insorgenza di orticaria, angioedema
Respiratorio: rapida insorgenza di tosse, soffocamento da occlusione acuta faringea, laringea, tracheale, stridore, wheezing, dispnea, apnea, cianosi
Gastrointestinale: vomito improvviso e profuso
Cardiovascolare: polso debole, aritmia, diaforesi/sudorazione, pallore, collasso/perdita di coscienza
Sistema nervoso centrale: improvvisa mancanza di reattività, letargia, ipotonia, convulsioni

Anafilassi: ... definizione e diagnosi

L'anafilassi è una grave reazione allergica a rapida insorgenza e potenzialmente fatale”.

L'insorgenza esplosiva dei sintomi e il mancato riconoscimento tempestivo dell'evento possono pregiudicare l'efficacia dell'intervento medico.

Un bambino che ha presentato un episodio di anafilassi è a rischio di nuovi episodi.

Si calcola che la possibilità di ricorrenza sia di ogni 2 anni nell'anafilassi da alimenti e di ogni sei in quella da allergia al veleno di imenotteri.



L'anafilassi è una reazione sistemica acuta potenzialmente mortale, che s'instaura con vari meccanismi e può avere diverse presentazioni cliniche e severità; è causata dall'improvviso rilascio sistemico di mediatori dalle mastcellule e dai basofili.

Nella position paper dell'EAACI 2010 si stabilisce che **la diagnosi di anafilassi è possibile quando è soddisfatto 1 dei seguenti 3 criteri:**

1. Insorgenza acuta di una sintomatologia (minuti o alcune ore), con coinvolgimento della cute, delle mucose o entrambe + almeno 1 dei seguenti

- a. Compromissione respiratoria
- b. Compromissione cardiovascolare

2. Due o più dei seguenti sintomi, che insorgono rapidamente dopo l'esposizione a un allergene probabile

- a. Coinvolgimento di cute e/o mucose
- b. Compromissione respiratoria
- c. Compromissione cardiovascolare
- d. Sintomi gastrointestinali persistenti

3. Ipotensione che insorge dopo esposizione ad un allergene certo

Ipotensione:

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

Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. J Allergy Clin Immunol 2006;117:391-397.

Anaphylaxis: diagnosis and treatment



Clinical criteria for diagnosis

Anaphylaxis is highly likely when any one of the following three criteria is fulfilled:

1 Sudden onset of an illness (minutes to several hours), with involvement of the skin, mucosal tissue, or both (e.g. generalized hives, itching or flushing, swollen lips-tongue-uvula)



And at least one of the following:



Sudden respiratory symptoms and signs
(e.g. shortness of breath, wheeze, cough, stridor, hypoxemia)



Sudden reduced BP or symptoms of end-organ dysfunction (e.g. hypotonia, [collapse], incontinence)

Or **2** Two or more of the following that occur suddenly after exposure to a *likely allergen or other trigger** for that patient (minutes to several hours):



Sudden skin or mucosal symptoms and signs
(e.g. generalized hives, itch-flush, swollen lips-tongue-uvula)



Sudden respiratory symptoms and signs
(e.g. shortness of breath, wheeze, cough, stridor, hypoxemia)



Sudden reduced BP or symptoms of end-organ dysfunction (e.g. hypotonia [collapse], incontinence)



Sudden gastrointestinal symptoms (e.g. crampy abdominal pain, vomiting)

Or **3** Reduced blood pressure (BP) after exposure to a *known allergen*** for that patient (minutes to several hours):



Infants and children: low systolic BP (age-specific) or greater than 30% decrease in systolic BP***



Adults: systolic BP of less than 90 mmHg or greater than 30% decrease from that person's baseline

* For example, immunologic but IgE-independent, or non-immunologic (direct mast cell activation)

** For example, after an insect sting, reduced blood pressure might be the only manifestation of anaphylaxis; or, after allergen immunotherapy, generalized hives might be the only initial manifestation of anaphylaxis.

*** Low systolic blood pressure for children is defined as less than 70 mmHg from 1 month to 1 year less than (70mmHg + [2 x age]), from 1 to 10 years, and less than 90 mmHg from 11 to 17 years. Normal heart rate ranges from 80-140 beats/minute at age 1-2 years, from 80-120 beats/minute at age 3 years, and from 70-115 beats/minute after age 3 years. In infants and children, respiratory compromise is more likely than hypotension or shock, and shock is more likely to be manifest initially by tachycardia than by hypotension.

In no event shall WAO be liable for any damages arising out of any use of or reliance on this material (see www.worldallergy.org for full disclaimer).

Linee guida per l'anafilassi 2011
WAO: poster

Simons F.E.R. et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. J Allergy Clin Immunol 2011;127(3):587-593.

AGE-RELATED FACTORS*				
Infants Cannot describe their symptoms	Adolescents and young adults Increased risk-taking behaviors	Labor and delivery Risk from medications (e.g. antibiotic to prevent neonatal group B strep infection)	Elderly Increased risk of fatality from medication or venom-triggered anaphylaxis	
CONCOMITANT DISEASES*				
Asthma and other respiratory diseases	Cardiovascular diseases	Mastocytosis/clonal mast cell disorders	Allergic rhinitis and eczema**	Psychiatric illness (e.g. depression)
CONCURRENT MEDICATIONS/ETHANOL/RECREATIONAL DRUG USE*				
β-adrenergic blockers and ACE inhibitors***		Ethanol/sedatives/hypnotics/antidepressants/recreational drugs (potentially affect recognition of anaphylaxis triggers and symptoms)		
CO-FACTORS THAT AMPLIFY ANAPHYLAXIS*				
Exercise	Acute infection (e.g. a cold or fever)	Emotional stress	Disruption of routine (e.g. travel)	Premenstrual status (females)

* Age-related factors, concomitant diseases, and concurrent medications potentially contribute to severe or fatal anaphylaxis. Co-factors potentially amplify anaphylaxis. Multiple factors and co-factors likely contribute to some anaphylactic episodes.

** Atopic diseases are a risk factor for anaphylaxis triggered by food, exercise, and latex, but not for anaphylaxis triggered by insect stings.

*** ACE, angiotensin-converting enzyme

I fattori legati al paziente che favoriscono l'anafilassi sono:

- 1) fattori correlati con l'età,
 - 2) malattie concomitanti,
 - 3) farmaci in uso potenzialmente favorevoli un'anafilassi severa o fatale: Beta-bloccanti, bloccanti b-adrenergici; ACE inibitori, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina.
 - 4) cofattori che amplificano l'anafilassi: esercizio fisico, infezioni acute, stress emotivi, alterazioni del ritmo circadiano (viaggi), stato premenstruale.
- pubblicata online all'indirizzo www.jacionline.org.

Gell and Coomb's classification

No	Type	Mechanism	Disease
I	Immediate type allergy	IgE	Anaphylaxis Atopic asthma, rhino-conjunctivitis immediate type urticaria etc.
II a	Cytotoxic or IgG/IgM mediated	IgG/IgM	Auto-immune diseases
II b	Antibody-mediated cell stimulating	Antibodies cell stimulation	Diffuse goitre Basedow's/Grave's disease "Autoimmune" chronic idopathic urticaria
III	Immune complex mediated -	IgG/IgM - complement	Lupus erythematosus Epidermolysis bullosa
IV a	Macrophage activation	CD4(+)Th1 lymphocyte mediated with activation of macrophages	Granulomatous diseases Type 1 diabetes mellitus
IV b	CD4(+)Th2 eosinophilic reaction	CD4(+)Th2 lymphocytes and eosinophils	Chronic asthma and chronic rhinitis
IV c	Cytotoxic CD8(-) T lymphocyte induced apoptosis	Cytotoxic CD8(+) T lymphocytes Perforin-granzyme B apoptosis	Stevens-Johnson syndrome Toxic epidermal necrolysis
IV d	T-lymphocyte-driven neutrophilic inflammation	T-lymphocytes Neutrophilic inflammation	Pustular psoriasis Acute generalized exanthematous pustulosis

Uzzaman A. et al. Chapter 28: Classification of hypersensitivity reactions. Allergy Asthma Proc. 2012;33 Suppl 1:S96-9

Anafilassi: ... in Pronto Soccorso

Elementi di difficoltà diagnostica davanti ad un bambino con anafilassi in Pronto Soccorso.

1.	sintomi aspecifici e vaghi in un lattante (irritabilità)
2.	condizioni gravi con perdita di coscienza
3.	arresto cardiocircolatorio
4.	sintomatologia comune ad altre malattie
5.	assenza di coinvolgimento cutaneo (orticaria, prurito)
6.	anamnesi incerta
7.	allergeni nascosti (cibi nascosti)
8.	non interpretazione corretta dei sintomi

Segni e sintomi all'arrivo in PS

	Manifestazioni cutanee (orticaria, angioedema) iniziali con comparsa di pomfi fino all'orticaria gigante poi il quadro si complica con il coinvolgimento di altri organi.
	Interessamento dell'apparato respiratorio preceduto da quello cutaneo o senza manifestazione cutanea
	Interessamento gastroenterico (vomito, diarrea, dolori addominali crampiformi)
	Shock ipovolemico da fuga di liquidi nell'interstizio
	Alterazione grave della coscienza da probabile ipossia SNC
	Manifestazioni precoci di rinorrea e prurito occhi e naso

Apparati coinvolti all'esordio e nel successivo corso della manifestazione.

Segni e sintomi iniziali di presentazione	Numero (%)
Manifestazioni cutanee	33 (60%)
Respiratorie	14 (25%)
Gastroenteriche	3 (5%)
Neurologiche	2 (4%)
Cardiovascolari	1 (2%)
Altre	2 (4%)
Segni e sintomi globali	
tegumentario	51 (93%)
respiratorio	51 (93%)
cardiovascolare	14 (26%)
neurologico	14 (26%)
Gastrointestinale	7 (13%)

Fattori di rischio per nuovo episodio severo di anafilassi

1.	Gravità dell'episodio precedente
2.	Asma
3.	Quantità e tipo di allergene
4.	Atopia
5.	Età (adolescenza)

Segni e sintomi premonitori di anafilassi.

1.	Calore cutaneo, prurito al cuoio capelluto, alle orecchie, al palmo delle mani, alla pianta dei piedi e alla zona genitale.
2.	Eritema diffuso
3.	Prurito orale e/o faringeo
4.	Congestione nasale
5.	Costrizione alla gola
6.	Disfonia
7.	Sensazione di rigonfiamento a labbra e lingua

Malattie con prevalente interessamento cutaneo

Condizione	Perché è simile?	In che cosa è differente ?
Reazione vasovagale	Astenia, ipotensione arteriosa; nausea, vomito, pallore	Non ha manifestazioni cutanee né broncospasmo ²²
Carcinoide	Flushing; dolori addominali; diarrea; ipotensione arteriosa; broncospasmo	Elevato triptofano plasmatici; sintomi correlati al tumore elevato acido indolacetico urinario
Epilessia autonoma	Ipotensione-arteriosa, sincope, manifestazioni cutanee, tachicardia	Stridor e broncostruzione
Intossicazione da glutammato monosodico	Manifestazioni cutanee, nausea, vomito, irritabilità	Presente in altri familiari che hanno mangiato col bambino. Manifestazioni non orticarioidi. Livello di triptasi normale.
Sindrome sgombroide	Manifestazioni cutanee, prurito, eritema, nausea, vomito	Presente in altri familiari che hanno mangiato col bambino Manifestazioni non orticarioidi Livello di triptasi normale
Intossicazione da solfiti	Nausea, manifestazioni cutanee, broncospasmo	Manifestazioni non orticarioidi. Livello di triptasi normale

Malattie con prevalente interessamento respiratorio

Malattie	In che cosa è simile?	In che cosa differisce?
Adduzione corde vocali	Dispnea, congestione viso	Adolescente, non altri segni
S. di Munchausen	Dispnea, congestione viso	Scompare con la tosse
Inalazione di corpo estraneo	Dispnea, congestione viso	Non altri segni cutanei
Sindrome da iperventilazione	Dispnea, vertigine, parestesie	Non ha altri sintomi sistemici
Asma bronchiale	Dispnea importante	Non altri sintomi generali
Malattia da siero	Orticaria, angioedema	Febbre, artralgia, artrite
Angioedema ereditario	Edema sottocutaneo e mucoso. Manifestazioni gastroenteriche	Adolescente, deficit C1 inibitore. Basso livello C4. Malattia spesso già nota
Globo isterico	Dispnea, soffocamento	Non altri segni, soggetto isterico

Malattie con iperproduzione di istamina

1.	Mastocitosi sistemica
2.	Orticaria pigmentosa
3.	Leucemia basofila
4.	Leucemia promielocitica
5.	Cisti idatidea
6.	Red man syndrome (da vancomicina)

Altre forme di shock

Malattie	In che cosa è simile?	In che cosa differisce?
ipovolemico	Diarrea, perdita di liquidi, PA bassa	Quadro noto di gastroenterite o ustione
ipoglicemico	Debolezza, nausea	Valutazione della glicemia, non segni sistemici
emorragico	Debolezza, nausea, PA bassa	Storia di emorragia
Cardiogeno	PA bassa, tachicardia,	Cute fredda e pallida, insuff multiorgano

Anafilassi: ... particolari

I criteri sono basati essenzialmente su 2 parametri:

- 1) la **rapida insorgenza** e
- 2) l'**esposizione all'allergene**,

trovano un'eccezione nelle

due forme di anafilassi esercizio-indotte,

- a) correlate agli alimenti (Exercise-Induced Anaphylaxis – EIA)
- b) non correlate agli alimenti (Food-related, Exercise-Induced Anaphylaxis - FREIA).

In queste forme il fattore scatenante è costituito dall'esercizio fisico e la reazione può avvenire sia in assenza, sia a distanza di ore dall'esposizione all'allergene.



Anafilassi indotta da esercizio fisico (Exercise-induced anaphylaxis: EIA)

è un raro disordine in cui si verifica l'anafilassi dopo l'attività fisica.
I sintomi possono includere

- prurito,
- orticaria,
- flushing,
- wheezing e
- sintomi gastroenterici, tra cui nausea, crampi addominali e diarrea.

Se l'attività fisica continua, possono comparire anche sintomi più gravi:

- angioedema,
- edema laringeo,
- ipotensione e
- collasso cardiovascolare.

La cessazione dell'attività fisica comporta solitamente un miglioramento immediato dei sintomi.

Huynh PN, Exercise-Induced Anaphylaxis. Drugs & Diseases >
Pediatrics: General Medicine. 2017; Aug 24, Medscape.

Anafilassi indotta da esercizio fisico (Exercise-induced anaphylaxis: EIA)

PRODROMI

- affaticamento,
- calore generalizzato,
- prurito,
- eritema cutaneo.

FASE INIZIALE orticaria generalizzata

ATTACCO CONCLAMATO

- soffocamento,
- stridore respiratorio,
- colica GI,
- nausea,
- vomito.

POSTUMI

Cefalea frontale, che persiste per 24-72 ore.

Huynh PN, Exercise-Induced Anaphylaxis. Drugs & Diseases >
Pediatrics: General Medicine. 2017; Aug 24, Medscape.

Anafilassi indotta da esercizio fisico (Exercise-induced anaphylaxis: EIA)

TRIGGERS

Le attività fisiche intense e prolungate:

- **jogging,**
- tennis,
- danza e
- ciclismo

lavoro a piedi e in cantiere sono in grado di provocare attacchi.

In uno studio di follow-up a lungo termine, l'attività fisica più spesso associata con l'anafilassi indotta da esercizio era jogging.

Altre attività fisiche:

- calcio,
- raccolta delle foglie,
- spalatura della neve e
- equitazione.

Huynh PN, Exercise-Induced Anaphylaxis. Drugs & Diseases >
Pediatrics: General Medicine. 2017; Aug 24, Medscape.

Anafilassi indotta da esercizio fisico (Exercise-induced anaphylaxis: EIA)

CO-FATTORI che possono peggiorare l'attacco:

- **alimenti,**
- alcol,
- temperatura,
- farmaci (ad esempio, aspirina e altri farmaci antiinfiammatori non steroidei),
- l'umidità,
- i cambiamenti stagionali,
- le variazioni ormonali.

Huynh PN, Exercise-Induced Anaphylaxis. Drugs & Diseases > Pediatrics: General Medicine. 2017; Aug 24, Medscape.

Anafilassi indotta da esercizio fisico (Exercise-induced anaphylaxis: EIA)

ALIMENTI più comunemente implicati sono:

- grano,
- molluschi,
- pomodori,
- arachidi e
- mais.

Inoltre:

- frutta,
- semi,
- latte,
- soia,
- lattuga,
- piselli,
- fagioli,
- riso e
- carni diverse.

Huynh PN, Exercise-Induced Anaphylaxis. Drugs & Diseases > Pediatrics: General Medicine. 2017; Aug 24, Medscape.

Anafilassi indotta da esercizio fisico (Exercise-induced anaphylaxis: EIA)

Un caso ha descritto un paziente che ha sviluppato sintomi di anafilassi **solo dopo l'ingestione simultanea di 2 alimenti** (grano e umeboshi) prima dell'esercizio fisico.

Aihara Y, Kotoyori T, Takahashi Y, Osuna H, Ohnuma S, Ikezawa Z. The necessity for dual food intake to provoke food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FEIA): a case report of FEIA with simultaneous intake of wheat and umeboshi. *J Allergy Clin Immunol.* 2001 Jun. 107(6):1100-5.

Nella forma non specificata di anafilassi indotta dall'esercizio fisico dipendente dall'alimentazione, **mangiare qualsiasi cibo prima dell'esercizio induce anafilassi.**

Soyer OU, Sekerel BE. Food dependent exercise induced anaphylaxis or exercise induced anaphylaxis?. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2008 Jul-Aug. 36(4):242-3.

Gli **allergeni inalanti** sono stati implicati anche in anafilassi da esercizio fisico.

- In un caso, un ragazzo di 14 anni ha presentato una grave anafilassia indotta dall'esercizio fisico dopo l'ingestione di alimenti contaminati da **Penicillium** e funzionante in scuola.

Fiocchi A, Mirri GP, Santini I, Bernardo L, Ottoboni F, Riva E. Exercise-induced anaphylaxis after food contaminant ingestion in double-blinded, placebo-controlled, food-exercise challenge. *J Allergy Clin Immunol.* 1997 Sep. 100(3):424-5.

- In un'altro caso, una ragazza di 16 anni presentata con anafilassi da esercizio fisico dopo l'ingestione di farina di grano contaminata da acari di stoccaggio.

Sanchez-Borges M, Iraola V, Fernandez-Caldas E, et al. Dust mite ingestion-associated, exercise-induced anaphylaxis.

Huynh PN, Exercise-Induced Anaphylaxis. *Drugs & Diseases > Pediatrics: General Medicine.* 2017; Aug 24, Medscape.

Anafilassi: ... e queste sono
anafilassi?

UNA BAMBINA e UN BAMBINO CHE VOMITANO



CASO CLINICO



♀

- nata a termine da parto eutocico
- dopo gravidanza normodecorsa,
- peso alla nascita 3080 grammi,
- Apgar 9-9 a 1 e 5'.
- Prima del parto è stata eseguita profilassi antibiotica alla madre per tampone vagino-rettale positivo per *Streptococcus agalactiae* B.
- La bambina non ha eseguito terapia antibiotica per riscontro di PCR negativa alla nascita.

CASO CLINICO

- La presenza di ittero nei primi giorni di vita (max 16,8 mg/dl in 2a giornata) è stata trattata con fototerapia per 36 ore e la presenza di fossetta pilonidale all'esame obiettivo è stata indagata con ecografia lombosacrale risultata nella norma.
- La presenza di coliche fin dai primi giorni di vita è stata trattata inizialmente con latte adattato addensato con crema di riso, senza apparente beneficio.

CASO CLINICO

- All'età di un mese la bambina è stata ricoverata presso una Clinica Pediatrica per "infezione batterica e anemia da probabile incompatibilità ABO".
- Durante tale ricovero la madre riferisce che l'alvo si è regolarizzato alla sospensione della dieta con latte adattato addensato con crema di riso già utilizzato a domicilio e sostituito con latte delattosato fino a 15 giorni dopo la dimissione.
- La reintroduzione di latte adattato e poi di latte antidispeptico con amido di mais è stato ben tollerato.

CASO CLINICO

A 5 mesi,

dopo l'assunzione di prima pappa con

- brodo vegetale di patate, carote e zucchine,
- olio extravergine di oliva,
- parmigiano e
- crema di riso,

è stata ricoverata per comparsa di

- episodi di vomito alimentare,
- seguiti da ipotonia generalizzata e, durante il ricovero,
- scariche alvine liquide, mucose e striate di sangue.

CASO CLINICO

Gli accertamenti allergologici eseguiti (prick by prick di alimenti della prima pappa e IgE specifiche) sono risultati negativi, la sintomatologia clinica ha permesso di porre diagnosi di

Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES)

e programmare challenge per i singoli alimenti componenti la pappa.

CASO CLINICO

Prima di eseguire il challenge a 6 mesi, il contatto accidentale con riso, assunto dai genitori, ha determinato nella bambina vomito ripetuto e iporeattività trattata presso un pronto soccorso con betametasone e dimessa poi in buone condizioni generali, rivelando l'alimento in causa nella sintomatologia: **il riso!**

... che probabilmente ha provocato anche la sintomatologia all'età di un mese.

CASO CLINICO

Il challenge alimentare per mais e tapioca, eseguito nell'ipotesi di introduzione di tali alimenti in alternativa al riso, è risultato positivo con vomito e iporeattività insorti 3 ore dopo l'inizio del test e in seguito all'assunzione della dose di 35 ml.

CASO CLINICO

... la possibile **contaminazione** della pappa di mais e tapioca **con riso** potrebbe giustificare la sintomatologia.

CASO CLINICO

Vista la difficoltà di individuare gli alimenti tollerati, la bambina viene ricoverata per eseguire in due riprese dapprima challenge

- per carne di manzo, carota, patata e grano in giorni successivi

... e poi

- per carne di maiale, di pollo, zucchine e coste risultati tutti negativi.
- In particolare il grano è stato fornito puro e tutti i challenge sono stati preparati in totale assenza di contaminanti alimentari.

CASO CLINICO

Tale caso clinico pone in rilievo:

- 1) La possibile **precocissima insorgenza di FPIES per un alimento solido**, notoriamente considerato ipoallergenico, ma probabilmente già presente, se non come causa unica, almeno come concausa all'età di un mese, quando la bambina ha assunto latte addensato con crema di riso;
- 2) La ben nota **difficoltà diagnostica di FPIES** legata anche alla negatività dei test allergologici, dall'introduzione degli alimenti solidi nella dieta;
- 3) La **difficoltà**, una volta individuato l'alimento in causa, **di eseguire una dieta priva di contaminanti alimentari** e quindi sicuramente priva di rischi per il paziente.

CASO CLINICO

... ma non è finita qui!!!

CASO CLINICO

La composizione delle due presentazioni è la seguente: ogni microclisma contiene:



	per ADULTI da 9 g	per BAMBINI da 3 g
Principi attivi:		
glicerolo FU	g 6,900	g 2,300
Malva estratto glicolico	g 0,150	g 0,050
eccipienti:		
amido di riso	g 0,150	g 0,050
acqua depurata FU	g 1,800	g 0,600
	g 9,000	g 3,000

CASO CLINICO 2

- S., bambino di 5 mesi, che giunge in ambulatorio per un sospetta APLV



CASO CLINICO 2

- **ANAMNESI FAMILIARE:**
 - Madre: anamnesi allergologica negativa
 - Padre: rinite allergica

- **ANAMNESI FISIOLÓGICA:**
 - Bambino nato a 39⁺³ sett. da gravidanza normodecorsa con parto eutocico
 - Periodo neonatale nella norma
 - Dimesso con allattamento materno a richiesta

CASO CLINICO 2

- ANAMNESI PATOLOGICA REMOTA:
 - A 3 mesi la madre in occasione di una poppata serale somministra al piccolo un latte adattato di tipo 1
 - Dopo circa un paio d'ore il piccolo presenta un vomito importante
 - La madre non dà troppa importanza all'accaduto e continua con allattamento materno esclusivo

CASO CLINICO 2

- ANAMNESI PATOLOGICA REMOTA:

- A 4 mesi e mezzo per ipogalattia materna la madre somministra nuovamente latte adattato di tipo 1
- Dopo circa un paio d'ore il piccolo presenta più episodi di vomito associati a:
 - Ipotonia
 - Sonnolenza
- Il bimbo viene quindi condotto in PS

CASO CLINICO 2

- ALL'ARRIVO IN PS:

- Discrete condizioni generali. Pallido. Lievemente letargico. Mucose secche.
- PA: 70/40 mmHg
- FC 100 bpm
- SatO₂: 98%
- Refill capillare > 2 sec
- Obiettività cardio-polmonare nella norma
- Obiettività addominale nella norma

CASO CLINICO 2

- **IN PS:**
 - Viene subito posto in infusione prima con una soluzione fisiologica (20 ml/Kg in 20 min)
 - Poi con reidratante glucoelettrolitica bilanciata
 - Somministrato Metilprednisolone ev: 2 mg/Kg
 - adrenalina i.m 0,01 mg/kg (???)
 - La bimba è più reattiva con parametri vitali nella norma
 - Viene quindi ricoverata con sospetto di reazione allergica a LV

CASO CLINICO 2

- DURANTE IL RICOVERO
 - Viene eseguito prelievo per **IgE tot + IgE specifiche** per alimenti che risulteranno **NEGATIVE**.
 - Viene consigliata visita allergologica

CASO CLINICO 2

- **VISITA ALLERGOLOGICA**

- S. si presenta in buone condizioni generali.
- P: 6150 g (10°p) L 69 cm (50-75°p)
- Esame obiettivo generale nella norma.

- Esecuzione dei prick test:

- | | |
|--------------|---------------|
| - Latte 0mm | Pesce 0 mm |
| - Uovo 0 mm | Arachide 0 mm |
| - Soya 0 mm | Manzo 0 mm |
| - Grano 0 mm | Istamina 5mm |

CASO CLINICO 2

- **IPOSTESI DIAGNOSTICA**

- Allergia alle proteine del latte vaccino non IgE-mediata
- Si programma challenge per LV
- Si pone il bimbo in dieta di eliminazione con idrolisato proteico di PLV

CASO CLINICO 2

- CHALLENGE LV

- Viene eseguito in regime di ricovero
- Si somministrano dosi scalari crescenti dell'alimento
- Dopo circa 3 ore il bimbo presenta:
 - Due episodi di vomito
 - Seguito da ipotonia
 - Si procede con reidratazione e somministrazione di beclometasone ev

CASO CLINICO 2

- CHALLENGE LV

- Dopo 2 ore presenta anche un episodio di diarrea con striature di sangue.
- Il bimbo nel corso del ricovero si riprende non presentando più sintomi gastrointestinali
- Si pone quindi la diagnosi di
 - FPIES: food protein induced enterocolitis syndrome o meglio di...
 - CPIES: cow's milk protein induced enterocolitis syndrome

CASO CLINICO 2

... ma non è finita qui!!!

... ATTENZIONE ALLA ... DIETA!

Balsamo Primi Denti - Gel per Gengive (25ml)

DESCRIZIONE

Il Balsamo Primi Denti è un **prodotto di origine naturale** che calma i fastidi causati dalla dentizione (gengiva gonfia, rossa, infiammata, congestionata ed ipersalivazione) grazie alla presenza di peptidi naturali ad effetto analgesico.

Non contiene né anestetico né antinfiammatorio di sintesi.

Non contiene zucchero.

COMPOSIZIONE

Concentrato di proteine estratte dal siero del latte.



MANIFESTAZIONI GASTROINTESTINALI DI AA NON IgE-MEDIATE

Le manifestazioni gastrointestinali di allergia alimentare non IgE-mediate presentano un maggior rischio di mancata diagnosi per le seguenti motivazioni:

- negatività degli SPT e delle IgEs;
- espressività clinica variabile;
- ritardata associazione temporale tra ingestione dell'alimento e reazione allergica.

La **sindrome enterocolitica indotta da proteine alimentari**, indicata con l'acronimo anglosassone **FPIES (Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome)** è una forma emergente di allergia alimentare non IgE-mediata, responsabile talora di quadri clinici molto severi, che esordisce generalmente **nel primo anno di vita**, benché siano stati segnalati casi ad esordio più tardivo, in età pediatrica e persino in età adulta.

L'esordio è

- **acuto,**
- con una **latenza tipica di 1-3 ore dall'assunzione dell'alimento trigger;**
- si verifica **alla prima, seconda, terza o addirittura quarta introduzione diretta dell'alimento** oppure qualora esso venga reintrodotta dopo un periodo di sospensione o ancora qualora esso non venga assunto quotidianamente.



MANIFESTAZIONI GASTROINTESTINALI DI AA NON IgE-MEDIATE

Le manifestazioni gastrointestinali di allergia alimentare non IgE-mediate presentano un maggior rischio di mancata diagnosi per le seguenti motivazioni:

- negatività degli SPT e delle IgEs;
- espressività clinica variabile;
- ritardata associazione temporale tra ingestione dell'alimento e reazione allergica.

La **sindrome enteropatica indotta da proteine alimentari** esordisce durante i primi mesi di vita con un quadro clinico di sindrome da malassorbimento simil-celiachia:

- diarrea cronica (steatorrea fino all'80% dei casi),
- scarso accrescimento o perdita di peso,
- iperemia perianale (carenza secondaria di lattasi).

Non è raro riscontrare anemia moderata, ipoprotidemia e deficit dei fattori della vitamina K.

E' causata principalmente da proteine del latte vaccino, ma sono imputati anche altri alimenti quali **soia, riso, pollo e pesce**. Questa rara forma di AA non IgE-mediata è di competenza di un Centro allergologico di II-III livello.



GUIDA PRATICA
SULLE ALLERGIE

MANIFESTAZIONI GASTROINTESTINALI DI AA NON IgE-MEDIATE

Le manifestazioni gastrointestinali di allergia alimentare non IgE-mediate presentano un maggior rischio di mancata diagnosi per le seguenti motivazioni:

- negatività degli SPT e delle IgEs;
- espressività clinica variabile;
- ritardata associazione temporale tra ingestione dell'alimento e reazione allergica.

Se l'assunzione

1. è regolare e continuativa e

**2. avviene nelle prime epoche della vita (neonato e piccolo lattante),
l'esordio della malattia può essere subdolo e caratterizzare la forma
cronica di FPIES.**

MANIFESTAZIONI GASTROINTESTINALI DI AA NON IgE-MEDIATE

Le manifestazioni gastrointestinali di allergia alimentare non IgE-mediate presentano un maggior rischio di mancata diagnosi per le seguenti motivazioni:

- negatività degli SPT e delle IgEs;
- espressività clinica variabile;
- ritardata associazione temporale tra ingestione dell'alimento e reazione allergica.

La diagnosi di FPIES viene spesso posta con notevole ritardo, sia perché poco conosciuta, sia perché essa pone problemi di diagnosi differenziale con altre forme cliniche, di natura allergica e no, tipiche del neonato e del lattante.

Sintomi clinici e di laboratorio nella FPIES acuta e cronica

	ACUTA	FPIES CRONICA
Sintomi clinici	<p>Vomito ripetuto (inizio dopo 1-3 ore)</p> <p>Letargia</p> <p>Pallore</p> <p>Disidratazione</p> <p>Diarrea (inizio dopo 3-5 ore)</p> <p>Compromissione stato generale</p> <p>Diarrea ematica</p> <p>Distensione addominale</p> <p>Ipotensione</p> <p>Temperatura <36°</p>	<p>Vomito intermittente</p> <p>Diarrea</p> <p>Letargia</p> <p>Perdita di peso</p> <p>Mancato accrescimento</p> <p>Compromissione stato generale</p> <p>Diarrea ematica</p> <p>Distensione addominale</p> <p>Disidratazione</p>
Sintomi laboratoristici	<p>Neutrofilia >3.500 cell/ml con picco a 6 ore</p> <p>Trombocitosi</p> <p>Elevati leucociti nel succo gastrico</p> <p>Acidosi metabolica</p> <p>Leucociti ed eosinofili fecali</p>	<p>Anemia</p> <p>Ipoalbuminemia</p> <p>Linfocitosi</p> <p>Eosinofilia</p> <p>Metaemoglobinemia</p> <p>Sostanze riducenti nelle feci</p>

Da Leonard SA, 2012 (modificata).

MANIFESTAZIONI GASTROINTESTINALI DI AA NON IgE-MEDIATE

Le manifestazioni gastrointestinali di allergia alimentare non IgE-mediate presentano un maggior rischio di mancata diagnosi per le seguenti motivazioni:

- negatività degli SPT e delle IgEs;
- espressività clinica variabile;
- ritardata associazione temporale tra ingestione dell'alimento e reazione allergica.

Il ritardo diagnostico di FPIES implica la ricorrenza e l'ingravescenza degli episodi acuti, l'esecuzione di esami e di manovre inutilmente invasive, l'utilizzo di terapie inappropriate e l'evoluzione, per quanto riguarda le forme croniche, in quadri clinici di particolare gravità.

FPIES: ... i criteri diagnostici 2017

- La diagnosi di FPIES richiede che un paziente soddisfi **il criterio principale e almeno 3 criteri minori.**
- Se si è verificato un solo episodio, è necessario considerare un challenge orale diagnostico con l'alimento sospettato per confermare la diagnosi, soprattutto perché la gastroenterite virale è molto comune in questa età.
- Inoltre, sebbene non sia un criterio per la diagnosi, è importante considerare che le reazioni acute di FPIES si risolvono tipicamente e completamente entro alcune ore, mentre sono necessari più giorni per la risoluzione della gastroenterite.
- Il paziente dovrebbe essere asintomatico e crescere normalmente quando il cibo in causa viene eliminato dalla dieta.

Nowak-W grzyn A. et al. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. J Investig Allergol Clin Immunol. 2017;27:1-18.

FPIES acuta e criteri diagnostici: 1+3

Acute FPIES

Major Criterion

Vomiting in the 1-4 hour period after ingestion of the suspect food and the absence of classic IgE-mediated allergic skin or respiratory symptoms

Minor Criteria

1. A second (or more) episode of repetitive vomiting after eating the same suspect food
2. Episode of repetitive vomiting 1-4 hours after eating a different food
3. Extreme lethargy with any suspected reaction
4. Marked pallor with any suspected reaction
5. Need for emergency room visit with any suspected reaction
6. Need for intravenous fluid support with any suspected reaction
7. Diarrhea within 24 hours (usually 5-10 hours)
8. Hypotension
9. Hypothermia

Nowak-W grzyn A. et al. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. J Investig Allergol Clin Immunol. 2017;27:1-18.

FPIES cronica: criteri diagnostici

Chronic FPIES

Severe presentation: when the offending food is ingested in on a regular basis (eg. infant formula)

Intermittent but progressive vomiting and diarrhea (occasionally with blood) can develop, sometimes with dehydration and metabolic acidosis.

Milder presentation: lower doses of the culprit food (eg solid foods or food allergens in breast milk) lead to intermittent vomiting, and/or diarrhea, usually with poor weight gain/ failure to thrive, but without dehydration or metabolic acidosis.

The most important criterion for diagnosis of chronic FPIES is resolution of the symptoms within days following elimination of the offending food(s) and acute recurrence of symptoms when the food is reintroduced, onset of vomiting in 1-4 hours, and diarrhea in 24 hours (usually 5-10 hours). Without confirmatory challenge, the diagnosis of chronic FPIES remains presumptive.

Alimenti trigger nei vari Paesi: in rosso i più comuni

	USA	AU	UK	Israele	Sud Corea	Spagna	Italia
LV	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red
Soia	Red	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Yellow	Yellow
Riso	Red	Red	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
Pesce	Yellow	Yellow	Red	Yellow	Yellow	Red	Red

Nowak-W grzyn A. et al. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. J Investig Allergol Clin Immunol. 2017;27:1-18.

Per concludere ...

I pazienti che abbiano manifestato un episodio di anafilassi debbono essere immediatamente indirizzati ad un Centro allergologico di III livello.

Oltre alla **prescrizione dell'adrenalina auto-iniettiva**, debbono essere muniti di un **protocollo di emergenza scritto** per il riconoscimento immediato ed il rapido trattamento dell'anafilassi.

Il protocollo, **ad ogni incontro con il pdf e/o con l'allergologo prescrittore**, va regolarmente ripassato.