

# PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

## XX CONGRESSO SIMRI

Come l'ambiente sta modificando la professione del  
pediatra (e dello pneumologo)

I test non convenzionali

Il bambino con patologia respiratoria diventa grande

L'immunoterapia specifica: tra SLIT e SCIT

Lo stato di salute del nostro SSN

Sospettare un'allergia alimentare nel bambino con  
*wheezing* ricorrente

Update sull'aspergillosi polmonare invasiva in età  
pediatrica

Premi SIMRI 2016 ed Abstract dal Congresso SIMRI



# INDICE

## Editoriale

---

### *View point*

Luigi Terracciano

## Lo stato di salute del nostro SSN

---

Walter Gualtiero Ricciardi

## Come l'ambiente sta modificando la professione del pediatra (e dello pneumologo)

---

### *How environment is changing paediatrician's (and pulmonologist's) profession*

Giovanni Viegi, MD, FERS

## Update sull'aspergillosi polmonare invasiva in età pediatrica

---

### *Update on Pediatric Pulmonary Invasive Aspergillosis*

Lorenza Romani, Livia Gargiullo, Patrizia D'Argenio

## I test non convenzionali

---

### *Unconventional tests*

Alberto Martelli, Lorenza Serradori, Giovanni Traina, Francesca Atzeri

## Sospettare un'allergia alimentare nel bambino con wheezing ricorrente

---

### *Suspecting food allergy in children with recurrent wheezing*

Iride Dello Iacono, Marcello Bergamini, Maria Carmen Verga, Antonella Casani, Angela La Marca, Giovanni Simeone, Journal Club on Line SIMRI

## L'immunoterapia specifica: tra SLIT e SCIT

---

### *Specific immunotherapy: between SLIT and SCIT*

Fernanda Chiera, Giuseppe Crisafulli, Lucia Caminiti, Francesco Paravati, Giovanni B. Pajno

## Il bambino con patologia respiratoria diventa grande

---

### *The child with respiratory disease becomes an adult*

Claudio Micheletto

## Premi SIMRI 2016 ed Abstract dal Congresso SIMRI

---

# Pneumologia Pediatrica

Volume 16, n. 64 - dicembre 2016

### **Direttore Responsabile**

Francesca Santamaria (Napoli)

### **Direzione Scientifica**

Stefania La Grutta (Palermo)

Luigi Terracciano (Milano)

### **Segreteria Scientifica**

Silvia Montella (Napoli)

### **Comitato Editoriale**

Angelo Barbato (Padova)

Filippo Bernardi (Bologna)

Alfredo Boccaccino (Misurina)

Attilio L. Boner (Verona)

Mario Canciani (Udine)

Carlo Capristo (Napoli)

Fabio Cardinale (Bari)

Salvatore Cazzato (Bologna)

Renato Cutrera (Roma)

Fernando M. de Benedictis (Ancona)

Fulvio Esposito (Napoli)

Mario La Rosa (Catania)

Massimo Landi (Torino)

Gianluigi Marseglia (Pavia)

Fabio Midulla (Roma)

Luigi Nespoli (Varese)

Giorgio L. Piacentini (Verona)

Giovanni A. Rossi (Genova)

Giancarlo Tancredi (Roma)

Marcello Verini (Chieti)

### **Editore**

Giannini Editore

Via Cisterna dell'Olio 6b

80134 Napoli

e-mail: editore@gianninispa.it

www.gianninieditore.it

### **Coordinamento Editoriale**

Center Comunicazioni e Congressi

Srl

e-mail: info@centercongressi.com

Napoli

### **Realizzazione Editoriale e**

#### **Stampa**

Officine Grafiche F. Giannini & Figli

SpA

Napoli

© Copyright 2015 by SIMRI

Finito di stampare nel mese di gennaio 2016

# I test non convenzionali

*Unconventional tests*

---

**Alberto Martelli, Lorenza Serradori, Giovanni Traina, Francesca Atzeri**

**Unità Operativa Complessa di Pediatria, Ospedale G. Salvini, Garbagnate Milanese, Milano**

**Corrispondenza:** Alberto Martelli **email:** albmartelli@tiscali.it

**Riassunto:** I test non convenzionali sono test meno utilizzati nella diagnostica allergologica. Si tratta di un gruppo eterogeneo di indagini tra cui si annoverano test utilissimi in situazioni particolari, come il dosaggio della triptasi ematica, e test utilizzati attualmente soltanto in ambiti di ricerca, come i *patch test* e il test di attivazione dei basofili.

In un altro ambito vanno considerati i test alternativi, che non trovano alcun riconoscimento scientifico e che vanno scoraggiati in tutti i casi. Il pediatra dovrebbe, almeno in alcuni casi, fare propri i cardini della comunicazione, poiché il ricorso a questi ultimi test è in netto incremento nel nostro territorio nazionale.

**Parole chiave:** test alternativi, allergia alimentare, diagnosi.

**Summary:** Unconventional tests are not greatly used in allergy diagnostics. They represent a miscellaneous group of tools that may be very useful in particular situations (e.g., blood tryptase levels) or are currently performed for research purposes, such as atopy patch test and basophil activation test. Other “alternative” tests should be discouraged in all cases as they do not have any scientific validation. Pediatricians should, at least in some cases, pay attention to the communication with patients as the use of “alternative” tests is progressively increasing in Italy.

**Key words:** alternative tests, food allergy, diagnosis.

---

## INTRODUZIONE

Il termine non convenzionale, applicato ai test diagnostici per l’allergia, indica i test che non vengono abitualmente e tradizionalmente eseguiti per la diagnosi, cioè i test diagnostici non ordinari. Entro questo ambito dobbiamo considerare alcuni test, come il test di attivazione dei basofili (BAT) e gli *atopy patch test* (APT), che sono ancora in fase di ricerca ma possono avere uno specifico interesse, anche se solo in casi selezionati, ed altri test che, seppur usati raramente, possono essere estremamente utili, come il dosaggio della triptasi ematica.

Esistono poi test utilizzati senza alcun rigore scientifico, ma purtroppo sempre più richiesti, che vengono più frequentemente definiti “alternativi”, ma che potremmo meglio etichettare come “inutili”.

## IL TEST DI ATTIVAZIONE DEI BASOFILI

Dopo l’identificazione dei basofili circolanti su campione, il BAT si propone di verificare, in seguito a reazione in vitro, la capacità di questo granulocita di esporre alcune glicoproteine sulla superficie della membrana cellulare come effetto dell’esposizione ad un allergene noto. Nel basofilo quiescente, tali glicoproteine sono presenti nei lisosomi citoplasmatici.

La lettura quantitativa del CD63 avviene attraverso un test in citofluorimetria, ancora molto operatore-dipendente. Le applicazioni sono state innumerevoli nel campo dell’allergia sia alimentare (AA), sia a farmaci.

La vera novità del BAT è rappresentata dal fatto che, testando il “rilascio” dei basofili, evita l’aspetto confondente di tutti i parametri che sono a monte di tale reazione allergica, come il livello sierico di IgE e il numero di loro recettori sulle membrane cellulari di mastociti e basofili, l’affinità di legame con i recettori e la capacità di restare legate a lungo (di norma due

settimane). Per questo motivo, nell'AA il BAT è stato correlato alla severità della reazione allergica in bambini con allergia alle proteine del latte vaccino (1). Vi sono anche segnalazioni che riguardano la capacità del BAT di discriminare tra bambini solo sensibilizzati da quelli effettivamente allergici all'uovo ed all'arachide, sottendendo che in caso di conferma del dato si possa evitare, in alcuni casi, il test di provocazione orale (2).

I risultati del BAT sembrano correlarsi anche con l'acquisizione della tolleranza in corso di desensibilizzazione orale per alimenti (3). In questo caso il test sembra accompagnare quanto già evidente clinicamente in caso di tolleranza in via di acquisizione per l'alimento indice. Altrettanto stimolanti le applicazioni del BAT nel campo dell'allergia a farmaci, dove le nostre armi diagnostiche appaiono più "spuntate" rispetto a quelle a disposizione per l'AA.

I limiti del BAT tuttavia non sono pochi:

- scarsa standardizzazione del test;
- non univoca standardizzazione degli allergeni;
- variabilità della reattività dei basofili di giorno in giorno;
- tecnica molto operatore-dipendente, problema intrinseco del citofluorimetro;
- poco studiato in età pediatrica;
- campione ematico necessariamente processato entro 6-8 h;
- numerose variabili coinvolte nella reazione severa (4).

Nella diagnosi di allergia, il BAT è molto utile se (5):

- l'allergene può determinare false positività alle prove cutanee (SPT);
- non è disponibile la fonte allergenica per poter eseguire SPT o dosaggio delle IgE sieriche specifiche;
- c'è discordanza fra anamnesi (suggestiva per allergia) e test di sensibilizzazione (negativi);
- l'anamnesi sconsiglia l'esecuzione di SPT per la possibile comparsa di reazioni sistemiche;
- effettuato prima del test di provocazione per determinare il possibile agente causale della reazione.

## ATOPY PATCH TEST

L'APT non può ancora essere utilizzato routinariamente nella diagnostica dell'AA non-IgE mediata. Dopo i primi entusiasmi, infatti, il test è stato molto ridimensionato nel suo significato, soprattutto in virtù dei risultati davvero dissimili osservati.

Tentativi di standardizzazione dell'APT sono stati proposti, ma la letteratura non si è mai uniformata. Anche i *Practice parameters* ribadiscono che l'uso routinario degli APT per alimenti non è raccomandato (6).

Uno dei problemi cruciali riguarda la standardizzazione del test. Occorre allestire studi con significatività del campione osservato, in cui si possa confrontare l'esito degli APT come test di sensibilizzazione ritardata con il test di provocazione orale con alimento in doppio cieco contro placebo (DBPCFC) come test di diagnosi di AA, ritenuto ancora il *gold standard* nella diagnostica delle reazioni non-IgE mediate.

Per quanto ci siano stati sforzi per uniformare la metodica, ad oggi non possiamo ancora affermare di poter fruire di una metodica standardizzata.

È proprio questo che rende così diversi i risultati ottenuti. È vero che alcuni punti sono stati chiariti come la sede del dorso quale punto ottimale di applicazione, la dimensione del supporto di 12 mm e la lettura a 72 ore (7), ma troppe sono ancora le variabili intra-test che non sono ancora state uniformemente definite, dalla quantità di alimento da applicare e sua preparazione alla modalità di interpretazione del test, che dovrebbe sempre riguardare l'infiltrato e non l'eritema (8).

L'APT è una tecnica diagnostica semplice, sicura ed economica, ma solo potenzialmente utile nell'approccio diagnostico al bambino con sospetta AA non-IgE mediata.

Tuttavia, l'APT non è l'unica tipologia di test disponibile per questo tipo di paziente, dal momen-

to che il DBPCFC rappresenta ancora il *gold standard* di riferimento nella diagnosi di questi casi. Negli ultimi anni sono stati compiuti significativi progressi nella standardizzazione del test, che peraltro non rimane del tutto definita.

In attesa di ulteriori dati, necessari per una maggiore definizione dell'accuratezza dell'APT nelle diverse forme di AA non IgE-mediata, è auspicabile una migliore standardizzazione.

Il test necessita di un po' di esperienza, in particolare nella lettura della reazione cutanea, ed il risultato deve essere sempre interpretato nell'ambito di un'attenta valutazione di storia clinica, risposta alla dieta di eliminazione e risultato del DBPCFC.

Ricordiamo che un alimento non va mai tolto solo sulla base di un APT positivo.

## DOSAGGIO TRIPTASI EMATICA

Il dosaggio della triptasi ematica, *marker* di degranulazione mastocitaria, può avere numerose applicazioni in ambito pediatrico. L'utilizzo classico è per i casi incerti di anafilassi, quando la manifestazione clinica, osservata o riferita, non consente una diagnosi definitiva di anafilassi. Di norma, livelli elevati di triptasi possono essere rilevati da 3 a 6 ore dopo la reazione anafilattica, con normalizzazione entro 12-14 ore dal rilascio.

Consolidate applicazioni sono inerenti all'allergia da punture di imenotteri.

Infatti, un livello di triptasi basale elevato può rappresentare un fattore di rischio significativo per gravi reazioni ripetute alle punture di imenotteri, in accordo con altri reperti clinici che possono indicare la necessità di immunoterapia (9).

Il dosaggio della triptasi ematica può guidare il trattamento ipo-sensibilizzante.

Se il paziente con reazione severa alle punture da imenottero ha elevati livelli basali di triptasi, va rivolta particolare attenzione ad ogni trattamento, poiché il paziente può essere predisposto a reazioni importanti.

Se gravi reazioni si verificano dopo la somministrazione dell'immunoterapia, la triptasi dovrebbe essere dosata per confermare l'attivazione mastocitaria (10).

Un'altra applicazione riguarda la decisione di trattamento immunoterapico a lungo termine.

I pazienti allergici ai veleni di imenottero con mastocitosi sottostante dovrebbero essere considerati per l'immunoterapia a lungo termine in considerazione del maggiore rischio di recidiva in caso di immunoterapia discontinuata (11).

## I TEST ALTERNATIVI

Per la diagnosi di AA sono in commercio test diagnostici per i quali non è sufficientemente dimostrata l'efficacia o, peggio, è stata già dimostrata l'inefficacia diagnostica.

Alcuni fra i più diffusi trovano però largo impiego ed espongono le famiglie a costi elevati ed a diagnosi inevitabilmente errate.

È indispensabile ribadire che tutti questi test non hanno alcuna validità diagnostica dimostrata e determinano non solo diagnosi erronee, ma anche allungamento nei tempi di diagnosi definitiva (12). Tali test comprendono:

- test citotossico di Bryant;
- test di provocazione e neutralizzazione sublinguale e intradermico;
- kinesiologia applicata;
- test del riflesso cardio-auricolare;
- Pulse test;
- test elettrotermico o elettroagopuntura secondo Voll;
- Vega test;
- Sarm test;
- biostrength test e sue varianti;
- biorisonanza;
- analisi del capello (Hair analysis);
- Natrix o FIT 184 Test.

L'elenco dei test non convenzionali è stato anche oggetto di uno dei “*chosing wisley*” della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia pediatrica (SIAIP).

Attraverso la realizzazione di questa iniziativa, denominata con traduzione letterale “scegliendo con saggezza”, si è voluto puntualizzare l'inutilità di alcune procedure in ambito allergologico. Talvolta si assiste anche a diagnosi di AA da parte dei genitori e dati americani indicano che fino al 30% dei bambini mostra sintomi o segni che i genitori interpretano come reazioni avverse ad alimenti (13).

Questo porta spesso ad intraprendere diete di eliminazione anche senza consultare un pediatra (14). D'altra parte, l'offerta diagnostica allergologica sul territorio italiano, per quanto vasta, è piuttosto disomogenea per metodiche e standardizzazione (15) e soprattutto non è in grado di fronteggiare una domanda di valutazione così imponente.

Il DBPCFC, unico vero strumento per la diagnosi definitiva di AA, è tuttora condotto solo in un ristretto numero di strutture pediatriche, per carenza di personale, per mancanza di esperienza nella procedura e per i costi ed il “*time consuming*” che determina (4).

Forse anche questa è la causa del sempre più frequente ricorso alle metodiche diagnostiche alternative da parte delle famiglie.

La medicina alternativa sembra avere popolarità crescente nel mondo occidentale e l'utilizzo di tali procedure è nettamente in aumento.

Le diagnosi erronee di AA sono potenzialmente pericolose in età pediatrica in quanto possono determinare una serie di conseguenze, che è compito del pediatra evitare nel modo più assoluto:

- diete di eliminazione in bambini che non sono allergici;
- diete inadeguate dal punto di vista nutrizionale;
- diete costose per le famiglie;
- ansia ed iperprotezione della famiglia nei confronti del bambino;
- alterazione delle dinamiche relazionali familiari;
- isolamento sociale della famiglia;
- disappunto per la mancata efficacia della dieta;
- angoscia e frustrazione in caso di reazione;
- scarsa compliance e conseguente ritardata guarigione.

In particolare, occorre ricordare che le diete inadeguate da un punto di vista nutrizionale possono comportare gravi conseguenze cliniche, specie se protratte (16).

## LA COMUNICAZIONE PEDIATRICA: SBAGLIAMO QUALCOSA?

Nella pratica allergologica quotidiana, è esperienza comune incontrare genitori un po' smarriti e che non sanno come comportarsi in merito ad una diagnosi sommaria di AA diagnosticata al proprio figlio.

Spesso il fenomeno del “*medical shopping*”, probabile premonitore di diagnosi e terapie alternative, genera ancora più insicurezza, anche indotta dal differente approccio diagnostico che ciascun specialista propone per il bambino.

Dal momento che i centri che effettuano il DBPCFC sul territorio nazionale è assolutamente insufficiente per far fronte alla richiesta, vi è un'elevata percentuale di diagnosi di AA basata sui soli test di sensibilizzazione e quindi spesso erronee.

Ciò comporta l'inizio di diete inutilmente troppo rigide oppure la mancata eliminazione dell'alimento responsabile, con conseguente persistenza dei sintomi.

Le madri, che talvolta sono sottoposte esse stesse a dieta di eliminazione per evitare il passaggio di allergeni nel latte, hanno pertanto la netta percezione di una dieta inefficace per il loro piccolo (17).

La persistenza dei sintomi condiziona inevitabilmente la qualità della vita non solo dei bambini, ma di tutto il nucleo familiare (18).

Da questo la ricerca spasmodica dei genitori di un rimedio che possa finalmente porre fine alle

loro difficoltà. Pertanto non c'è dubbio che il ricorso alle diagnosi alternative trovi anche la propria genesi nella cattiva gestione allergologica e della comunicazione.

La comunicazione del pediatra dovrebbe essere volta a scoraggiare con fermezza l'utilizzo dei test alternativi da parte della famiglia.

Probabilmente, anche se siamo convinti tutti di essere degli ottimi comunicatori, non sempre siamo efficaci e ciò spiegherebbe il frequente ricorso alle procedure diagnostiche alternative. Il problema della comunicazione non investe solo la terminologia (19), ma anche e soprattutto le strategie utilizzate per ottenere il risultato voluto di aderenza alle indicazioni suggerite. La comunicazione dovrebbe essere modulata in base alle condizioni socio-economiche cui è rivolta (20), anche se un'informazione semplice, chiara e obiettiva è trasversalmente raccomandata. Un esempio parallelo alla comunicazione per la dissuasione dai test alternativi arriva dal recente calo dell'adesione alle vaccinazioni sul nostro territorio.

Nel caso dei test alternativi, occorre dissuadere i genitori dall'eseguire tali procedure; nel caso invece delle vaccinazioni, è indispensabile convincere i genitori che si tratta di una pratica indispensabile e talvolta salvavita.

Ad esempio, sottolineare i rischi delle gravi complicanze di alcune malattie infettive è il percorso comunicativo più corretto per convincere i genitori a sottoporre i figli alle vaccinazioni (21). Non sono al momento noti studi mirati sulle strategie di comunicazione per dissuadere dall'uso dei test alternativi, ma i messaggi corretti ed equilibrati da trasmettere alla famiglia per scoraggiare l'utilizzo dei test diagnostici alternativi potrebbero essere i seguenti:

nessuno studio della letteratura internazionale ne conferma l'utilizzo;

non sono contemplati nel rimborso degli esami da parte del sistema sanitario nazionale e, pertanto, sono inutilmente molto costosi;

i conseguenti ritardi di una corretta diagnosi determinano effetti sfavorevoli sul bambino e sulla famiglia;

avete mai visto uscire un bambino da questi ambulatori alternativi che non avesse alcuna allergia?

## CONCLUSIONI

Occorre essere molto fermi nel controindicare l'utilizzo di test alternativi che non hanno alcuna evidenza scientifica. Le strategie di comunicazione dovrebbero essere modulate, in base all'esperienza del Pediatra, in maniera diversa rispetto alla tipologia di genitore con il quale si deve affrontare l'argomento.

Anche esperti di comunicazione potrebbero suggerire il percorso più corretto per ridurre il ricorso a tali procedure. Occorre, nel contempo, incrementare la possibilità di rendere fruibile su tutto il territorio nazionale il percorso corretto della diagnosi di AA con l'esecuzione del test di provocazione orale, che rimane nei casi dubbi l'esame dirimente per la diagnosi. Dovranno essere, nello stesso tempo, implementate le ricerche per capire in quali fenotipi allergici possano trovare la loro giusta collocazione test come il BAT e l'APT.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Rubio A, Vivinus-Nébot M, Bourrier T, et al. *Benefit of the basophil activation test in deciding when to reintroduce cow's milk in allergic children*. Allergy 2011; 66: 92-100.
- (2) Ocmant A, Mulier S, Hanssens L, et al. *Basophil activation tests for the diagnosis of food allergy in children*. Clin Exp Allergy 2009; 39: 1234-1245.
- (3) Vila L, Moreno A, Gamboa PM, et al. *Decrease in antigen-specific CD63 basophil expression is associated with the development of tolerance to egg by SOTI in children*. Pediatr Allergy Immunol 2013; 24: 463-468.

- (4) Turner PJ, Baumert JL, Beyer K, et al. *Can we identify patients at risk of life-threatening allergic reactions to food?* Allergy 2016; 71: 1241-1255.
- (5) Hoffmann HJ, Santos AF, Mayorga C, et al. *The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease.* Allergy 2015; 70: 1393-1405.
- (6) Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al. *Food allergy: A practice parameter update-2014.* J Allergy Clin Immunol 2014; 134: 1016-1025.
- (7) Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, et al. *EAACI/GA2LEN position paper: present status of the atopy patch test.* Allergy 2006; 61: 1377-1384.
- (8) Heine RG, Verstege A, Mehl A, et al. *Proposal for a standardized interpretation of the atopy patch test in children with atopic dermatitis and suspected food allergy.* Pediatr Allergy Immunol 2006; 17: 213-217.
- (9) Simons FE, Arduoso LR, Bilò MB, et al. *International consensus on (ICON) anaphylaxis.* World Allergy Organ J 2014; 7: 9.
- (10) Ruëff F, Vos B, Oude Elberink J, et al. *Predictors of clinical effectiveness of hymenoptera venom immunotherapy.* Clin Exp Allergy 2014; 44: 736-746.
- (11) Bonifazi F, Jutel M, Biló BM, et al. *Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice.* Allergy 2005; 60: 1459-1470.
- (12) Niggemann B, Grüber C. *Unproven diagnostic procedures in IgE-mediated allergic diseases.* Allergy 2004; 59: 806-808.
- (13) Altman DR, Chiaramonte LT. *Public perception of food allergy.* J Allergy Clin Immunol 1996; 97: 1247-1251.
- (14) Eggesbo M, Botten G, Stigum H. *Restricted diets in children with reactions to milk and egg perceived by their parents.* J Pediatr 2001; 139: 583-587.
- (15) Martelli A, Bouygue GR, Isoardi P, et al. *Oral food challenges in children in Italy.* Allergy 2005; 60: 907-911.
- (16) Le Louer B, Lemale J, Garcette K, et al. *Severe nutritional deficiencies in young infants with inappropriate plant milk consumption.* Arch Pediatr 2014; 21: 483-488.
- (17) Isolauri E, Tahvanainen A, Peltola T, et al. *Breast-feeding of allergic infants.* J Pediatr 1999; 134: 27-32.
- (18) Kiebert G, Sorensen SV, Revicki D, et al. *Atopic dermatitis is associated with a decrement in health-related quality of life.* Int J Derm 2002; 41: 151-158.
- (19) Kantor R, Thyssen JP, Paller AS, et al. *Atopic dermatitis, atopic eczema or eczema? A systematic review, meta-analysis and recommendation for uniform use of "atopic dermatitis".* Allergy 2016; 71: 1480-1485.
- (20) Bellin MH, Land C, Newsome A, et al. *Caregiver Perception of Asthma Management of Children in the Context of Poverty.* J Asthma 2016; 15: 1-11.
- (21) Mayor S. *Highlighting risk of diseases is most effective in changing attitudes to vaccines, US study finds.* BMJ 2015; 351: 4233.