

Anafilassi da allergia alle proteine del latte vaccino: clinica, storia naturale, challenge e desensibilizzazione orale

G. LONGO, E. BARBI, R. MENEGHETTI, G. BOROTTO, M. ZERIAL, A. TOMMASINI, A. VENTURA

Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

L'allergia alimentare è una specie di residuo immunologico, frequente e quasi normale nel primo anno di vita, e che poi solo pochi bambini si trascinano dietro, per qualche anno, facilitata anche da una dieta di eliminazione a volte troppo stretta. La iposensibilizzazione orale è uno strumento efficace e sicuro per chiudere il problema nei casi più severi di anafilassi, che rappresentano l'oggetto della presente sperimentazione.

L'ANAFILASSI ALIMENTARE

L'allergia alimentare rappresenta la causa più frequente di anafilassi¹ e ha la sua massima frequenza nelle prime età della vita quando più del 5% dei bambini (30% di quelli con dermatite atopica) soffre di problemi di allergia alimentare IgE mediata²⁻⁵. Questa percentuale si riduce a meno del 2% nella popolazione adulta^{6,7}.

Nella pratica corrente il termine "anafilassi" è variabilmente utilizzato per etichettare tutto quell'insieme di sintomi sistemici (multiorgano) che compare acutamente dopo l'esposizione a un allergene ed è considerato emblematico di reazione IgE mediata (*Tabella I*)^{8,9}.

In una recente "position paper" dell'European Academy of Allergology and Clinical Immunology viene proposto di utilizzare il termine "anafilassi" soltanto per le reazioni particolarmente gravi (severe), a rischio di vita (*life threatening*), con interessamento di più organi (*generalized or systemic*), ma anche in assenza di ipotensione o asma grave¹⁰. L'American Academy of Allergy, Asthma and Immunology ha elaborato una scala di gravità della reazione anafilattica in modo da omogeneizzare la descrizione degli episodi, e questo per

FOOD ALLERGY, FROM CHALLENGE TO ORAL DESENSITIZATION

(*Medico e Bambino* 2004;23:20-29)

Key words

Food allergy, Diagnostic challenge, Oral desensitization, Anaphylaxis, Children

Summary

Food allergy represents a major problem for children and the first cause of anaphylaxis in pediatric age. Cow milk and egg are the main offending in Europe both for allergy and anaphylaxis. Limited evidence from the literature suggests that protracted antigen avoiding may delay the acquisition of tolerance and that oral desensitization may be effective in children with food allergy. We describe our experience with oral desensitization in two groups of children. A group of 30 children with recent very severe episodes underwent to an original oral desensitization protocol during a 10 days permanence in the ward. Of these, 22 children reached a normal diet, 5 reached a limited amount of milk (3.5-45 ml), and 3 children could not proceed with the protocol because of persistent respiratory symptoms. No child experienced a very severe or life threatening reaction. A second group of 20 children with less severe allergy underwent to a standardized oral desensitization protocol at home after an open challenge. In group two, 10 of children reached a normal diet, 7 could tolerate reasonable amounts of milk, one developed a specific food aversion and 2 failed to proceed with the protocol. In conclusion, oral desensitization to milk was achieved in a significant percentage of children with a history of severe reactions or with moderate allergy. Symptomatic episodes during desensitization were almost the rule but were all easily managed both in hospital and at home. The cost benefit ratio of this approach in comparison to the actual standard recommendations is still to be determined.

evitare confusione nei termini e nella definizione della severità della manifestazione allergica (*Tabella II*), ma anche per orientare il comportamento terapeutico in rapporto all'utilizzo immediato dell'adrenalina¹¹.

Nella reazione allergica a un alimento la gravità della sintomatologia non è legata soltanto al grado della

sensibilità del soggetto, ma dipende strettamente anche dalla quantità ingerita, come pure dalla via e dalle modalità del contatto che può non essere obbligatoriamente orale o intestinale: reazioni allergiche sistemiche possono essere scatenate dal semplice contatto cutaneo¹² o dalla sola inalazione dell'odore dell'alimento¹³. Altre volte l'espo-

sizione può avvenire al tempo stesso per via intestinale e respiratoria, come può succedere per un banale *ab ingestis* successivo al vomito o più semplicemente, sempre durante il vomito, per il passaggio dell'alimento attraverso la cavità nasale. Tutto questo per dire che la reazione allergica IgE mediata da alimenti ha una variabilità di sfumature e di quadri clinici difficilmente prevedibili e ripetibili e che, specie nel

bambino più piccolo, non sempre risulta facile descrivere o categorizzare.

L'ANAFILASSI DA ALLERGIA ALLE PROTEINE DEL LATTE VACCINO: CLINICA E STORIA NATURALE

In età pediatrica l'allergia IgE mediata al latte vaccino è certamente la più importante sia per frequenza sia

per la gravità dei quadri clinici ma, soprattutto, per l'estrema difficoltà di evitare rigorosamente questo alimento e i suoi derivati che possono trovarsi in molte formulazioni alimentari anche molto lontane dal prodotto originale^{14,15}.

La prima manifestazione allergica si manifesta il più delle volte nel primo anno di vita¹⁶. Di regola la reazione è legata alla prima ingestione di una formula o di un derivato maggiore del lat-

SINTOMI E SEGNI DELL'ANAFILASSI

Organo coinvolto	Segni e sintomi
Cavo orale	Prurito a labbra, lingua e palato, edema di labbra e lingua, sapore metallico in bocca
Cute	Eritema, prurito, orticaria, angioedema, rash morbilliforme e piloerezione
Apparato digerente	Nausea, dolore addominale (colica), vomito (in gran parte mucoso) e diarrea
Apparato respiratorio (bersaglio maggiore)	Prurito e tensione in gola, disfagia, disfonia, tosse abbaiante, prurito nei condotti uditivi esterni Polmone: respiro corto, dispnea, sensazione di tensione toracica, tosse profonda e stridore Naso: prurito, congestione, rinorrea e starnuti
Apparato circolatorio	Astenia, sincope, dolore toracico, tachicardia, disaritmia, ipotensione
Altro	Prurito periorbitale, eritema ed edema, eritema congiuntivale e lacrimazione; dolore lombare e contrazioni uterine nelle donne; sensazione di morte

Tabella I

GRADUAZIONE DELL'ANAFILASSI ALIMENTARE SECONDO LA SEVERITÀ DEI SINTOMI CLINICI

Grado	Cute	Apparato digerente	Apparato respiratorio	Apparato circolatorio	Sistema nervoso
1	Prurito, eritema, orticaria (singoli elementi)	Prurito o pizzicore orale, lieve gonfiore del labbro			
2	Prurito, eritema, orticaria diffusa	Idem + lieve gastralgia	Lieve congestione nasale		
3	Idem	Idem + forte dolore addominale e/o vomito	Rinorrea, congestione, starnuti, prurito in gola	Tachicardia (aumento >15/m')	Cambiamento nel livello di attività
4	Idem	Idem + diarrea	Idem + edema laringeo (cambiamento della voce e/o tosse abbaiante e/o difficoltà di deglutizione e/o tirage) broncospasmo	Idem + lieve ipotensione	Idem + ansia, lieve cefalea
5	Idem	Idem + perdita del controllo intestinale	Idem + grave dispnea (importante tirage e/o broncospasmo, fame d'aria, arresto respiratorio)	Bradicardia e/o ipotensione o arresto cardiaco	Angoscia, obnubilamento del sensorio, perdita di coscienza

In **grassetto** i sintomi che richiedono l'utilizzo dell'adrenalina da voci bibliografiche 17 e 41, modificate

Tabella II

te (yogurt, formaggio). La quantità rilevante di proteine del latte così assunta comporta che la prima reazione sia, il più delle volte, anche la più importante per gravità, e idonea o degna di essere etichettata come anafilattica (*Tabella I*). La manifestazione più tipica è caratterizzata dall'improvviso malessere del bambino, che dopo pochi minuti vomita il latte appena ingerito. Immediatamente a seguire compare l'orticaria diffusa a tutto l'ambito cutaneo, ma particolarmente nelle parti di cute venute a contatto con il latte vomitato. Può seguire l'angioedema al volto, associato a importante e improvvisa rinorrea, congestione congiuntivale e "wheezing". Il bambino appare fortemente abbattuto, viene descritto sonnolento, di fatto va in ipotensione. Nel più grandicello è comune che vengano segnalati il prurito alla gola e l'abbassamento della voce. Il più delle volte il bambino viene portato di corsa al Pronto Soccorso, dove molto spesso arriva a episodio già migliorato e in via di spontanea risoluzione¹⁷.

La stretta correlazione con l'ingestione del latte e la tipicità, oltre che la gravità, delle manifestazioni allergiche presentate rendono questa diagnosi il più delle volte ovvia. Il test cutaneo (prick test) con il latte intero o con le tre proteine maggiori del latte ci darà la certezza della diagnosi. All'episodio fa seguito giocoforza una attenta eliminazione del latte dalla dieta.

Dopo qualche anno di dieta la gran parte dei bambini che ha avuto una esperienza di reazione anafilattica al latte vaccino supera il problema: approssimativamente la metà dei casi è già tollerante all'anno di età, il 60-75% entro i due anni e l'80-85% ai tre anni¹⁸. Ma anche dopo questa età, e anche nell'età scolare, continua ad aumentare,

pur se in maniera sempre più sottile, la percentuale dei soggetti che risultano clinicamente guariti: 90% a 5 anni, 95% a 10 anni^{4,18}.

Ci sono però bambini, fortunatamente rari, che hanno e mantengono una sensibilità allergica così marcata e persistente^{19,20} che li espone a gravissime reazioni in modo imprevedibile e spesso inevitabile, perché causate dall'assunzione di dosi subliminali di alimento, a volte per il semplice contatto o la sola inalazione dell'odore. Noi usiamo etichettare questi soggetti come "superallergici" (*Tabella III*). Sono, per intenderci, quelli che vivono con "l'adrenalina in tasca".

TEST DI PROVOCAZIONE (CHALLENGE)

Nei protocolli di comportamento ufficiali²¹ il test di provocazione orale viene considerato il solo test che permette di formalizzare una diagnosi di allergia alimentare. Negli adulti e nei bambini più grandi il challenge dovrebbe essere sempre fatto con la metodica del doppio cieco contro placebo, che rappresenta il "gold standard" per questa diagnosi²².

Va però ricordato e sottolineato che l'esecuzione di un test di provocazione in doppio cieco è certamente molto importante per la diagnosi di allergia alimentare quando questa è legata ai più variabili meccanismi patogenetici (*vedi* dermatite atopica o sindrome tensione-fatica), o nei pazienti adulti psicologicamente suggestionabili. Appare, al contrario, del tutto insensato e palesemente inutile quando abbiamo a che fare con un bambino piccolo, e quando il meccanismo patogenetico è chiaramente IgE mediato (stretto rapporto temporale con l'assunzione dell'ali-

mento; manifestazione clinica ben espressa con i tipici segni e i sintomi come descritti in *Tabella I*). In questi casi un'accurata anamnesi e un prick test positivo (o un dosaggio delle IgE specifiche) sono di norma più che sufficienti per formalizzare la diagnosi^{11,23,24}.

Questo non vuol dire che non ci sia mai indicazione al challenge nel bambino con allergia IgE mediata, in quanto ci sono due condizioni, sostanzialmente diverse, nelle quali il test di provocazione è fondamentale e non può essere evitato: quando il test cutaneo o il RAST è positivo, ma il bambino non ha ancora mai mangiato quell'alimento (tipicamente il bambino allattato al seno con dermatite atopica); oppure quando si vuol sapere se, dopo un lungo periodo di dieta, quel bambino ha superato o meno la sua allergia. Nel primo caso si tratta di fare la diagnosi di allergia "clinica" (**allergico sì o no?**) in quanto la semplice prick-positività non può essere considerata diagnostica di una allergia sintomatica (clinicamente espressa), e questo perché allo svezzamento, alla prima introduzione dell'alimento in causa (latte, uovo o quello che sia), soltanto una parte (all'incirca la metà) di questi lattanti "cutipositivi" avrà una reazione allergica²⁵. In questi casi il test di provocazione, assistito e prudente, ci permetterà di riconoscere il cutipositivo semplice dall'allergico vero senza far correre a questo inutili rischi.

Nel secondo caso, invece, nel bambino che ha già ben "sperimentato" clinicamente la sua allergia, il challenge viene fatto per sapere se, dopo un periodo di dieta di esclusione, quel bambino ha superato o meno la sua allergia, ha raggiunto o meno la tolleranza (**ancora allergico?**). Quando eseguiamo un test di provocazione al latte, ver-

CRITERI ARBITRARIAMENTE ADOTTATI PER CONSIDERARE UN SOGGETTO "SUPERALLERGICO"

- Reazione di grado* almeno 2-3 per il semplice contatto cutaneo o per l'inalazione dell'odore dell'alimento
- Reazione di grado 4 o 5 per ingestione di minime quantità di alimento**
- Reazione di grado 5 (near-fatal) indipendentemente dalla quantità ingerita

*Gradi di intensità della reazione anafilattica: vedi *Tabella II*.

** Minime quantità sono da considerare quelle legate all'alimento "nascosto" o "contaminante" e non esplicitamente previsto nella confezione.

**VALORI DI PRICK E RAST
PER LATTE E UOVO
PREDITTIVI DI UN TEST
DI PROVOCAZIONE POSITIVO**

	PRICK (mm ponfo)	RAST (KUA/L IgE)
LATTE	≥ 8	≥ 32
UOVO	≥ 7	≥ 6

Probabilità maggiore del 95%

Tabella IV

so i tre anni di età, gran parte dei bambini, come da storia naturale^{16,18}, sono già diventati tolleranti, e in particolare se l'episodio di anafilassi sofferto è stato molto precoce, nel primo anni di vita²⁶. I più, malgrado possano assumere liberamente il latte, continuano però a essere cuti e RAST positivi verso l'alimento, e lo saranno ancora per qualche anno. Questo semplicemente per dire che soltanto con il test di provocazione può essere chiarito il loro stato.

Il test di provocazione, in questi bambini, viene fatto anche con un altro fondamentale obiettivo, che è quello di misurare l'intensità della loro allergia, che vuol dire anche, in altre parole, definire l'entità del loro rischio (**quanto allergico?**) e con questo le idonee misure di prevenzione da adottare (per esempio adrenalina sì o adrenalina no). È molto importante per un genitore, infatti, sapere quello che potrebbe accadere se il bambino dovesse assumere inavvertitamente il latte: presenterà una orticaria o, al massimo, un mal di

pancia, o, al contrario, rischia di morire!? Tutto questo diventa ovviamente cruciale quando il bambino ha l'età della socializzazione (età dell'asilo), quando viene meno il controllo dei genitori e la probabilità di ingerire un alimento, magari nascosto o contaminato, è molto alta, in particolare fuori casa. Questa, a cavallo dei tre anni, è di fatto l'età più indicata per eseguire il test di provocazione, che in questi casi, per i motivi esposti, è fortemente indicato e va sempre consigliato.

Per la stessa ragione ci sembra di non poter condividere l'impostazione di alcuni Autori che raccomanderebbero la non esecuzione del test di scatenamento quando la forte positività del RAST o del prick fosse già altamente predittiva di un risultato positivo^{25,27-32}. In questo modo si rinuncia infatti a misurare il rischio che, oltre tutto, diversamente dalla "allergia sì, allergia no", non è così direttamente collegato ai valori delle IgE specifiche: come si può vedere nella *Tabella X* ci sono tra i "superallergici" anche bambini con valori di IgE specifiche non particolarmente elevati o addirittura bassi.

L'intensità del prick test e/o del RAST può essere invece valorizzata nel primo caso, quando deve essere ancora definita l'esistenza o meno di una allergia clinicamente rilevante, per intenderci, nel bambino con dermatite atopica e prick positività al latte vaccino, che però non ha ancora mai mangiato. Allo svezzamento questo bambino viene abitualmente messo a dieta senza latte, il più delle volte in latte di

soia, ma verso l'anno, anno e mezzo, tutti, genitori e nonni, vorrebbero sapere se è davvero allergico, se deve veramente continuare a escludere ogni derivato del latte dalla sua dieta. In questi casi viene difficile (e sarebbe inopportuno) rimandare la nostra risposta al challenge dei tre anni, e pertanto l'intensità del test può essere utilmente valorizzata per orientare il nostro comportamento. Nella *Tabella IV* sono riportati per il latte (e l'uovo) i valori del prick e del RAST che sono fortemente predittivi di una risposta positiva (sintomi clinici) al test di provocazione e che consigliano, quindi, di rinviare il challenge (almeno di sei mesi, un anno).

Molte volte la persistenza della sensibilità allergica, prima e indipendentemente dal challenge, ci viene confermata dagli errori, più o meno piccoli, che vengono fatti nella dieta di esclusione: il gelato al limone con residui di latte o preparato nello stesso recipiente del fiordilatte; il prosciutto cotto contenente latte; il biscotto rubato al fratellino ecc. Questi errori, che potremmo definire come una sorta di "challenge spontaneo", "naturale", rappresentano più la regola che l'eccezione. Sono errori, ma anche tentativi volontari, più o meno responsabili, di reintroduzione del latte che il più delle volte finiscono bene, ma non sono certo da favorire, perché possono comportare anche reazioni molto gravi e potenzialmente fatali. Anche questo è uno dei principali motivi per cui il challenge non può essere troppo rinviato e an-

PROTOCOLLO "PATRIARCA"

	Dal 1° al 12° giorno	Dal 13° al 24° giorno	Dal 25° al 36° giorno	Dal 37° al 48° giorno	Dal 49° al 60° giorno	Dal 61° al 72° giorno	Dal 73° al 84° giorno	Dal 85° al 96° giorno	Dal 97° al 108° giorno
Somministrare per 3 giorni:	1 gtt x 2	6 gtt x 2	16 gtt x 2	36 gtt x 2	4 ml x 2	9 ml x 2	19 ml x 2	40 ml x 2	90 ml x 2
Somministrare per 3 giorni:	2 gtt x 2	8 gtt x 2	20 gtt x 2	44 gtt x 2	5 ml x 2	11 ml x 2	23 ml x 2	50 ml x 2	110 ml x 2
Somministrare per 3 giorni:	3 gtt x 2	10 gtt x 2	24 gtt x 2	52 gtt x 2	6 ml x 2	13 ml x 2	27 ml x 2	60 ml x 2	130 ml x 2
Somministrare per 3 giorni:	4 gtt x 2	12 gtt x 2	28 gtt x 2	60 gtt x 2	7 ml x 2	15 ml x 2	31 ml x 2	70 ml x 2	150 ml x 2

*La dose iniziale è stabilita, caso per caso, in rapporto alla quantità di latte tollerata al challenge
Da voce bibliografica 36, modificata

Tabella V

drebbe sempre effettuato in ambiente protetto e con tutte le dovute precauzioni e gli strumenti idonei a far fronte alle potenziali emergenze³³. Pur se fortunatamente rari, ci sono infatti bambini che presentano al challenge, e a volte già dopo l'assunzione delle prime gocce di latte, reazioni immediate, importanti e gravi.

Infine ci sono i "superallergici" (vedi *Tabella III*). Per questi la sola storia clinica e la gravità (*life-threatening*) delle manifestazioni, anche per contatti infinitesimali di alimento, controindica no fortemente il challenge perché eccessivamente rischioso e sostanzialmente inutile¹¹.

LA DESENSIBILIZZAZIONE ORALE CON IL LATTE VACCINO

Gli schemi di comportamento comunemente adottati e ufficialmente accettati³⁵ prevedono che a un test di scatenamento positivo segua inevitabilmente una dieta rigorosamente priva di quell'alimento, salvo riprovare dopo un anno o dopo un anno ancora. Al contrario, presso la Clinica Pediatrica di Trieste, abbiamo adottato negli ultimi anni uno schema di comportamento che non esaurisce l'iter diagnostico-terapeutico dell'allergia alimentare dopo un challenge positivo, ma, valorizzando la dose soglia che ha prodotto i primi sintomi, prevede l'avvio immediato (già a partire dal giorno successivo) di

una desensibilizzazione orale (a domicilio) con dosi crescenti di latte (la stessa cosa vale anche per l'uovo e il frumento).

Il nostro protocollo prevede che si cominci con la quantità di latte precedente all'ultima dose tollerata senza alcun disturbo (in altri termini la metà della metà della prima dose che ha prodotto i primi sintomi al challenge). Le dosi successive vengono poi progressivamente aumentate seguendo uno schema molto simile a quello sperimentato dall'équipe del Servizio di Allergologia dell'Università Cattolica "del Sacro Cuore" di Roma, diretti dal prof. Giampiero Patriarca^{36,37} (*Tabella V*). Considerato che la dose iniziale è molto variabile da caso a caso, ne consegue che anche il tempo per una reintroduzione completa del latte potrà essere più o meno lungo.

Il latte viene poi progressivamente sostituito con ogni altro derivato del latte, seguendo una tabella di conversione che permette di comparare le proteine presenti nelle diverse quantità di latte tollerato a quelle contenute nei vari tipi di formaggi e latticini (*Tabella VI*).

In considerazione del fatto che, almeno fino all'età di tre anni, i bambini hanno un'alta probabilità di superare spontaneamente queste allergie (latte e uovo), evitiamo, salvo casi particolari, di eseguire il challenge e la successiva desensibilizzazione prima di questa età. Con questa metodica abbiamo affrontato una cinquantina di casi, in pre-

valenza allergici al latte e uovo ma anche qualche singolo al frumento. I risultati che abbiamo ottenuto sono simili a quelli del gruppo di Patriarca³⁶: la gran parte dei bambini sono andati molto bene, il 50% è a dieta assolutamente libera, una quota consistente (30%) tollera quantità significative di latte, un 15% tollera quantità modeste, soltanto in singoli casi il latte è stato nuovamente e completamente sospeso. Le reazioni segnalate durante il trattamento desensibilizzante sono discretamente frequenti, ma tutte sempre lievi e gestite senza reali problemi dalla famiglia. Un solo bambino ha fatto ricorso al PS per un'orticaria diffusa. Anche nei casi che hanno interrotto la desensibilizzazione la decisione è stata motivata più dalla indisponibilità dei genitori a continuare che a una reale gravità delle manifestazioni allergiche presentate.

La valorizzazione e la conseguente ricerca della "dose soglia" hanno condizionato anche lo schema da noi adottato per il test di provocazione, che prevede appunto un aumento lento (con raddoppio), ma molto frequente (ogni 10-15 minuti) delle dosi somministrate (vedi *Tabella VII*). Non esiste a tutt'oggi un consenso autorevole sulle modalità di esecuzione del challenge con alimenti, ma le procedure e gli schemi abitualmente utilizzati e consigliati prevedono aumenti rapidi della dose (anche di dieci volte una dall'altra), con intervalli variabili fino a un'ora o più tra una dose e la successiva, e a volte condotti con sole tre dosi totali^{22,23,38}.

Questo modo di procedere a dosi molto frequenti, ma lentamente progressive, ci ha più volte sollevato il dubbio che possa costituire per qualche soggetto, più che un test di provocazione, una vera e propria induzione passiva della tolleranza, una sorta di *rush immunotherapy*. Questo perché capita non di rado di trovare bambini che alla fine del challenge tollerano senza problemi anche 200 ml di latte, o un paio di uova, mentre, magari fino a poche settimane prima, lamentavano prurito e orticaria con un mezzo biscotto o una semplice leccata di gelato. Altre volte il bambino presenta singoli ponfi di orticaria o un lieve edema al labbro

QUANTITÀ DI LATTICINI ALLERGENICAMENTE EQUIVALENTI A 100 ML DI LATTE

Latticini	Grammi di cibo che corrispondono a 100 ml di puro latte vaccino	Fattore di conversione
Yogurt magro	103,00	1,029
Yogurt intero	81,40	0,814
Latte di capra	66,00	0,660
Mozzarella di mucca	17,70	0,177
Gorgonzola	16,50	0,165
Ricotta	35,00	0,350
Parmigiano	9,50	0,095
Emmental	12,10	0,121
Groviera	9,50	0,095

Tabella VI

**SCHEMA DI CHALLENGE ADOTTATO PRESSO
LA CLINICA PEDIATRICA DI TRIESTE***

- Si inizia da 1 gtt di latte (o di uovo o di semolino nell'allergia al frumento) e si raddoppia la dose ogni 10 minuti fino ad arrivare a somministrare 16 gtt (5 dosi rispettivamente di: 1, 2, 4, 8, 16 gtt)
- Da questa dose in poi i raddoppi vengono somministrati ogni 15 minuti fino alla dose di 18 ml (4 dosi: 2, 4, 8, 16 ml).
- Infine le ultime tre dosi, rispettivamente di 35, 70 e 150 ml, vengono somministrate dopo una attesa di 20 minuti dalla dose precedente
- In seguito il bambino viene tenuto sotto controllo per altre tre ore,
- In tutto il challenge dura, se non ci sono intoppi o problemi, dalle due ore e mezza alle tre ore

* Lo schema viene eseguito in Day Hospital con agocannula posizionata).

Nota: Nel nostro protocollo il test viene interrotto quando il bambino presenta una reazione di grado 2 o maggiore (vedi *Tabella II*), mentre singoli ponfi di orticaria o un lieve edema al labbro (grado 1) non sono sufficienti per interrompere la somministrazione dell'alimento.

Tabella VII

(reazioni di grado I, vedi *Tabella II*) già dopo le prime dosi, ma poi nel proseguo degli aumenti tollera la quantità intera di latte senza manifestare più alcun disturbo.

**DESENSIBILIZZAZIONE ORALE
AL LATTE NEI "SUPERALLERGICI"
(CON INDUZIONE "RUSH"
OSPEDALIERA)**

Fin dall'inizio abbiamo esteso la nostra esperienza di desensibilizzazione orale con il latte anche a quei soggetti "superallergici" di cui si è parlato prima. Per questi abbiamo ideato uno schema di desensibilizzazione orale da condurre in ospedale, che parte da dosi molto più basse di latte (la prima dose è una goccia di una soluzione composta da una goccia di latte intero in 10 ml di acqua) ma che arriva, in tempi molto più rapidi e quindi con aumenti molto più veloci (*rush*), alla somministrazione di quote concrete di latte puro (*Tabella VIII*). L'esigenza dei tempi brevi è legata ovviamente alla necessità di non prolungare troppo la degenza di questi bambini (e della loro mamma).

Il protocollo prevede che ogni giorno il bambino venga premedicato con 1 mg/kg/die di Oxatomide, e sia garantito un accesso venoso con il posizionamento di una agocannula. Un medico dedicato rimane a stretto contatto con il bambino, e nella sala medica è già predisposto il necessario di farmaci

(con i quantitativi individualizzati al peso del bambino, già pronti nella siringa) e di attrezzature per far fronte a una eventuale emergenza.

Con lo schema che adottiamo la degenza dura in media 10-14 giorni (dal lunedì al venerdì della settimana dopo). Il bambino viene dimesso dopo questo tempo anche quando non avesse raggiunto l'obiettivo finale dei 20 ml di latte. A casa gli aumenti continuano secondo uno schema (vedi *Tabella IX*) che prevede aumenti molto più gradualmente rispetto a quelli attuati dal protocollo "Patriarca" negli allergici non estremi, non "super".

Va anche detto, però, che queste dosi e questi aumenti subiscono molte modifiche in "corso d'opera", perché devono ovviamente adattarsi alla individuale variabilità nei tempi di acquisizione della tolleranza. A questo proposito va ricordato e sottolineato che a tutti viene rilasciato uno schema dettagliato di comportamento per poter affrontare efficacemente eventuali reazioni allergiche che dovessero manifestarsi dopo la dimissione. Inoltre a ogni genitore vengono rilasciati i numeri di telefono (compresi i cellulari dei medici di riferimento attivi 24 ore su 24), con la raccomandazione di telefonare per ogni occorrenza e per ogni evenienza.

La nostra esperienza conta attualmente più di 30 casi trattati (e si è arricchita anche con un caso desensibilizzato per l'uovo). Nella *Tabella X* sono riassunte le caratteristiche anagrafiche

e cliniche dei soggetti trattati e l'esito ad oggi della desensibilizzazione. È curioso osservare come siano (o sono di fatto?) molti più i maschi che le femmine a essere trattati con questo schema riservato ai "superallergici". Soltanto due bambini non hanno ultimato la fase ospedaliera dell'incremento rapido delle dosi, perché fin dai primi giorni, e con ogni minimo aumento, hanno accusato vivaci e impegnative reazioni caratterizzate principalmente dal broncospasmo; un terzo bambino ha successivamente interrotto il protocollo a domicilio, e anche lui per la persistenza di asma non controllato. Nessuno ha finito la fase ospedaliera (la fase che noi etichettiamo "rush") senza aver presentato almeno una reazione allergica; quasi tutti hanno avuto episodi di un qualche rilievo; ben 16 su 30 hanno dovuto ricorrere in qualche momento all'adrenalina per via inalatoria, nessuno per via iniettiva.

Il nostro protocollo di comportamento prevede che per i sintomi dell'anafilassi che interessano le vie respiratorie (cambio di voce, stridore con o meno broncospasmo ecc.) si intervenga prioritariamente con l'adrenalina per via aerosolica (somministrata con il nebulizzatore a mascherina, alla dose di 0,1 mg/kg), seguita eventualmente dall'antistaminico e il cortisone e.v.

La maggioranza di questi bambini ha presentato sintomi anche a domicilio, ma si è trattato sempre di sintomatologia di poco conto che è stata gestita dai genitori senza problemi. Solo il terzo bambino che ha interrotto il protocollo per asma persistente ha avuto un accesso in PS per orticaria diffusa e broncospasmo.

L'ipotesi che ci siamo fatti sul meccanismo d'azione di questo tipo di desensibilizzazione è che nella fase "rush" ospedaliera, con la frequente e progressiva somministrazione del latte, si vada a consumare le IgE del tratto gastrointestinale in modo da "scaricare" le *mast cells* locali. In questo modo vengono interrotti o limitati i disturbi (in particolare quelli intestinali quali il dolore e il vomito), e questo permette di far tollerare e di somministrare quelle dosi più alte di antigene sufficienti a stimolare le cellule regolatrici

con progressivo spostamento della risposta immune da prevalentemente Th2 a una sempre più di tipo soppressivo e tollerogenico.

Come si può vedere dalla *Tabella X*, più di qualcuno non è riuscito ad arri-

vare a quantitativi di latte o derivati del latte sufficienti per considerarlo in dieta libera o "normale". Alcuni si sono fermati e sono bloccati a pochi millilitri di latte: singoli casi per una incoercibile *food aversion* verso l'alimento; più

spesso per il continuo presentarsi di reazioni allergiche significative. Tutti (a parte i tre che hanno sospeso il trial) hanno raggiunto però l'obiettivo principale, quello che più interessava ai genitori, e cioè togliersi dal rischio, ma specialmente dall'angoscia del rischio, di una reazione inaspettata e potenzialmente fatale con la quale avevano convissuto per tanti anni. Si sono liberati in altre parole dalla dipendenza (anche psicologica) dell'adrenalina. È evidente, infatti, che la tranquilla assunzione giornaliera anche di soli 5 ml di latte intero è garanzia che nessuna ingestione accidentale di minime quantità dell'alimento "nascosto" può più procurare una reazione anafilattica. Va ricordato a questo proposito che il rischio che un bambino con pregresse reazioni quasi fatali all'ingestione di un alimento, in particolare se comune come il latte, possa ingerire inavvertitamente lo stesso alimento, pur tenendo tutte le immaginabili precauzioni del caso, è molto alto: ben 3 soggetti su 4 entro i 10 anni successivi all'episodio guida^{39,40}. Qualsiasi remora anche di ordine etico verso la desensibilizzazione deve pertanto confrontarsi oggi con queste considerazioni e con questi risultati.

Ovviamente questo vantaggioso rapporto costi/benefici della desensibilizzazione vale per l'allergia ad alimenti che potremmo definire ubiquitari come il latte e, anche se in minor misura, l'uovo, non certo per l'allergia al kiwi o al sesamo, ma probabilmente nemmeno ai pesci o comunque a tutti

**SCHEMA DI DESENSIBILIZZAZIONE RUSH
ATTUATO IN OSPEDALE NEI "SUPERALLERGICI"**

1° giorno: diluire 1 goccia di latte in 10 ml di acqua. Somministrare 1 goccia di tale soluzione aumentando la dose ogni ora come da schema a lato	1 goccia, 4 gocce, 12 gocce, 1 ml, 2 ml, 4,5 ml
2° giorno: diluire 4 gocce di latte in 20 ml di acqua. Somministrare 1 ml di tale soluzione aumentando la dose ogni 2 ore	1 ml, 3 ml, 6 ml, 10 ml
3° giorno: diluire 20 gocce di latte in 20 ml di acqua. Somministrare 1 ml di tale soluzione aumentando la dose ogni 2 ore	1 ml, 3 ml, 6 ml, 10 ml
4° giorno: diluire 3 ml di latte in 20 ml di acqua. Somministrare 1 ml di tale soluzione aumentando la dose ogni 2 ore	1 ml, 3,5 ml, 7,5 ml, 11 ml
5° giorno: diluire 10 ml di latte in 20 ml di acqua. Somministrare 4 ml di tale soluzione aumentando la dose ogni 2 ore	4 ml, 6 ml, 8 ml
6° giorno: diluire 10 ml di latte in 10 ml di acqua. Somministrare 4 ml di tale soluzione aumentando la dose ogni 2 ore	4 ml, 6 ml, 8 ml
7° giorno: somministrare 10 ml di latte vaccino puro partendo da 1 ml e aumentando la dose ogni 2 ore	1 ml, 3 ml, 6 ml
8° giorno: somministrare 22 ml di latte vaccino puro partendo da 4 ml e aumentando la dose ogni 2 ore	4 ml, 7 ml, 11 ml
9° giorno: somministrare 37 ml di latte vaccino puro partendo da 10 ml e aumentando la dose ogni 2 ore	10 ml, 12 ml, 15 ml
10° giorno: somministrare 49 ml di latte vaccino puro partendo da 13 ml e aumentando la dose ogni 2 ore	13 ml, 16 ml, 20 ml

Tabella VIII

**SCHEMA PER GLI AUMENTI DOMICILIARI DOPO LA FASE
DI INDUZIONE (RUSH) AVVENUTA DURANTE IL RICOVERO**

	Dal 1° al 12° giorno	Dal 13° al 22° giorno	Dal 23° al 30° giorno	Dal 31° al 38° giorno	Dal 39° al 44° giorno	Dal 45° al 56° giorno	Dal 57° al 66° giorno
Somministrare x 2 giorni	15 ml x 2	22 ml x 2	33 ml x 2	46 ml x 2	62 ml x 2	75 ml x 2	110 ml x 2
Somministrare x 2 giorni	16 ml x 2	24 ml x 2	36 ml x 2	50 ml x 2	66 ml x 2	80 ml x 2	120 ml x 2
Somministrare x 2 giorni	17 ml x 2	26 ml x 2	39 ml x 2	54 ml x 2	70 ml x 2	85 ml x 2	130 ml x 2
Somministrare x 2 giorni	18 ml x 2	28 ml x 2	42 ml x 2	58 ml x 2		90 ml x 2	140 ml x 2
Somministrare x 2 giorni	19 ml x 2	30 ml x 2				95 ml x 2	150 ml x 2
Somministrare x 2 giorni	20 ml x 2					100 ml x 2	

Nota: la dose iniziale può essere anche più bassa in rapporto alla dose massima tollerata.

Tabella IX

CARATTERISTICHE ANAGRAFICHE, CLINICHE E RISULTATO RAGGIUNTO DAI SOGGETTI ("SUPERALLERGICI") CHE HANNO EFFETTUATO LA DESENSIBILIZZAZIONE OSPEDALIERA

Esito (n° pazienti)	Età (media) (anni/range)	Sesso	IgE specifiche (KUA/L) per latte vaccino (media/range)	Prick test AL (media/range) mm ponfo	Prick test BG (media/range) mm ponfo	Prick test CA (media/range) mm ponfo	Presenza di asma (% pazienti)
Completamente tolleranti 21	6.8 (3-16)	17 M 4 F	30,45 (0.58->100)	7.33 (0-15)	8.19 (3-15)	4.9 (0-10)	57%
Pazienti che hanno tollerato solo piccole quantità di latte 6	8.5 (5-16)	4 M 2 F	43.45 (3.53->100)	9.5 (6-14)	7.16 (0-13)	5.5 (0-9)	50%
Pazienti che hanno interrotto il protocollo 3	3.7 (3-5)	2 M 1 F	53.6 (1.57->100)	9 (0-20)	11 (4-20)	5 (0-9)	100%

* AL= alfatattoglobulina; BG=betatattoglobulina; CA= caseina

Tabella X

MESSAGGI CHIAVE

- L'anafilassi è una reazione generalizzata (multiorgano) IgE mediata, di solito da alimenti. La gravità è di norma in funzione, per uno stesso soggetto, anche della quantità dell'alimento ingerito.
- L'ipersensibilità che è alla base dell'anafilassi è tipicamente patologia del primo anno di vita. La metà dei casi è già tollerante entro l'anno; l'85% lo diviene entro i tre anni di età. Soltanto pochi soggetti "superallergici" mantengono la loro ipersensibilità negli anni, con rischio di anafilassi, potenzialmente mortale.
- La rigida dieta di eliminazione, a cui questi pazienti si trovano costretti, impedisce l'acquisizione di una tolleranza immunologica.
- La "rush hyposensitization" (esposizione rapida ma "protetta" all'allergene per "consumare" le IgE disponibili), utilizzata tradizionalmente per la pneumoallergia stagionale, può essere applicata con successo anche alla trofoallergia.
- Un paziente, esposto con ragionevole progressione a piccole, ma via via raddoppiate, dosi di trofoallergene, ravvicinate nel tempo, può conseguire una "iposensibilizzazione rapida", che a sua volta gli consente di sviluppare una tolleranza immunologica, mantenendo nel quotidiano l'esposizione all'allergene.

PUNTI SALIENTI DELL'ESPERIENZA CON LA DESENSIBILIZZAZIONE ORALE

1. La desensibilizzazione orale per latte ed uovo (e frumento) può essere fatta ed è efficace.
2. Nei soggetti con i più alti gradi di sensibilità la fase iniziale di induzione deve essere gestita in ambiente ospedaliero e con tutte le precauzioni del caso perché le reazioni avverse sono la regola.
3. Sia per la storia naturale favorevole sia per l'aumentata difficoltà ad affrontare reazioni anafilattiche nel bambino più piccolo, la desensibilizzazione (e il challenge a questa collegato) va spostata dopo i tre anni. A questa età un test di provocazione in ambiente protetto va comunque fatto in tutti i casi perché permette di misurare il grado di allergia e quindi il rischio per un'eventuale introduzione accidentale dell'alimento.
4. La desensibilizzazione, anche se costellata da reazioni allergiche più o meno impegnative, ha un rapporto costi/benefici tanto più favorevole quanto più grave è la sensibilità allergica del soggetto: il rischio di una desensibilizzazione per il latte è comunque inferiore al rischio di una ingestione accidentale che può avvenire in ogni luogo e fuori dal controllo dei genitori.
5. Durante la desensibilizzazione e in tutto il periodo di osservazione successivo non abbiamo osservato accentuazioni significative o persistenti di altre patologie allergiche come per esempio la dermatite atopica, l'asma o la rinite allergica, ma nemmeno l'insorgenza di altre condizioni legate a meccanismi patogenetici diversi, quali i disturbi dell'umore, l'emicrania o simili.
6. Non vi è correlazione stretta tra livello delle IgE specifiche e la gravità della sensibilizzazione clinica o l'esito della desensibilizzazione.
7. Anche i casi che si fermano alle dosi più basse di latte hanno raggiunto il principale obiettivo che è quello di essersi liberati dal rischio di incorrere in reazioni "life-threatening" per ingestioni accidentali di alimenti contaminati (si sono tolti dalla dipendenza, specie psicologica, dell'adrenalina).
8. La tolleranza gastrointestinale è la prima ad essere raggiunta. L'alimento inalato o a contatto con la mucosa nasale o cutanea continuerà anche per molti mesi a procurare manifestazioni allergiche, anche se minori.
9. Non sappiamo se una eventuale interruzione nella somministrazione del latte possa comportare una ripresa della allergia.
10. La soddisfazione e la gratitudine dei genitori sono sempre state elevate.

quegli alimenti facilmente riconoscibili ed evitabili, e pertanto con un rischio di ingerirli inavvertitamente più basso del rischio di una desensibilizzazione.

Il grado di soddisfazione espresso dai genitori è stato molto alto, in sostanza quello che ci viene comunemente riferito è che: “la nostra vita è cambiata”.

Il numero elevato di “superallergici” che abbiamo trattato, molto alto in particolare se confrontato al numero di quelli che hanno fatto la desensibilizzazione orale domiciliare, senza ricovero, non deve stupire, in quanto sono casi provenienti da tutto il territorio nazionale e selezionati per la loro gravità, mentre gli altri, gli allergici “normali”, sono essenzialmente quelli raccolti dal bacino di utenza naturale del nostro Ospedale (Friuli Venezia Giulia e parte del Veneto).

Per quanto riguarda le modificazioni

immunologiche indotte dalla desensibilizzazione possiamo soltanto anticipare che si assiste in tutti i casi a un lento ma significativo abbassamento delle IgE specifiche, già rilevato anche da Patriarca nella sua casistica³⁶. Altri test più sofisticati che ci siamo attrezzati a eseguire non sono stati ancora elaborati per poter dare delle anticipazioni significative.

CONCLUSIONI

La lunga esposizione ci induce a riportare soltanto telegraficamente i punti essenziali del nostro attuale comportamento di fronte a un bambino con allergia IgE mediata alle proteine del latte vaccino.

Nella *Figura 1* è schematizzato tutto l'iter diagnostico/terapeutico che, partendo dal test di provocazione in am-

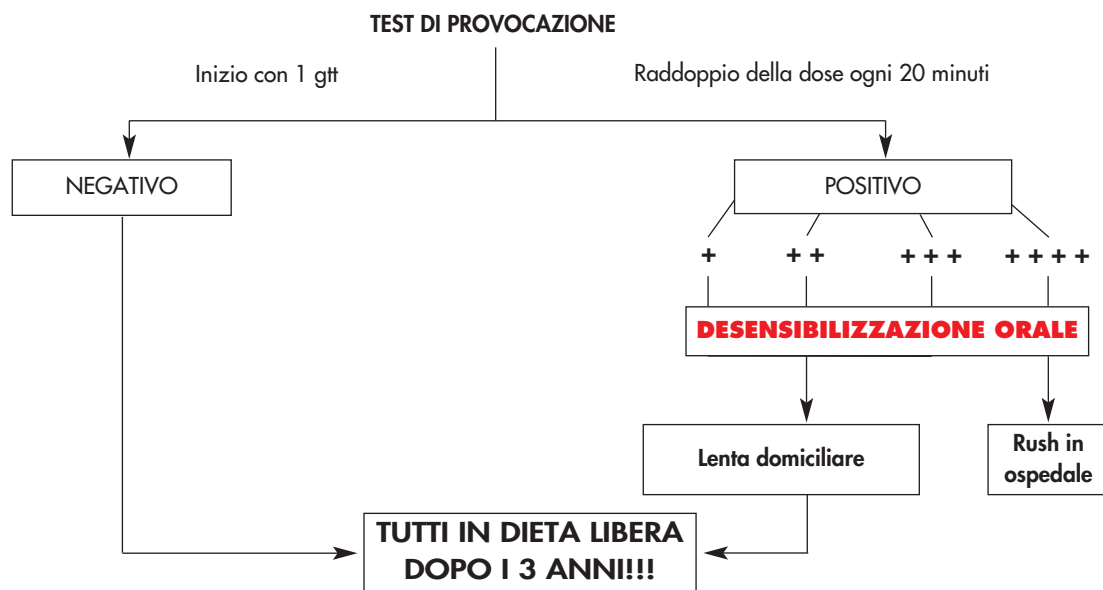
biente protetto (mezza giornata di Day Hospital), fa immediatamente seguire la fase della desensibilizzazione orale. Quest'ultima viene attuata con uno schema domiciliare che prevede un aumento “lento” delle dosi, che proponiamo ai soggetti meno allergici, oppure uno schema “rush”, da praticare rigorosamente con bambino ricoverato e che riserviamo ai soggetti con sensibilità elettiva alle proteine del latte (quelli che abbiamo etichettato “superallergici”).

Per finire, nel *box* abbiamo riassunto i punti che consideriamo di maggiore interesse pratico e culturale di questa esperienza.

Bibliografia

1. Sampson HA. Food allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(5):717-27.

PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO ADOTTATO DALLA CLINICA PEDIATRICA DI TRIESTE



Protocollo diagnostico (challenge)/terapeutico (desensibilizzazione orale) adottato presso la Clinica pediatrica di Trieste per i bambini con allergia IgE mediata alle proteine del latte vaccino. I gradi di positività espressi in + sono orientativi: una reazione anche non grave può essere considerata importante se causata da singole gtt di latte. In linea di massima consideriamo una positività ++++ quando una reazione di grado 2 o maggiore è prodotta da una dose di alimento inferiore o uguale alle 16 gtt. Questo bambino viene avviato alla desensibilizzazione “protetta” in ospedale.

Lo slogan che ha accompagnato questa esperienza è: “TUTTI IN DIETA LIBERA DOPO I TRE ANNI”. Questo, oltre a sottolineare il nostro pensiero, indica però anche l’opportunità di non iniziare la desensibilizzazione prima dei tre anni.

I soggetti che anamnesticamente risultano particolarmente sensibili e a rischio di gravi reazioni anafilattiche (“superallergici”: vedi *Tabella III*) vengono avviati direttamente alla desensibilizzazione “rush” in ospedale risparmiando loro il challenge.

Nota: Lo stesso schema è utilizzato anche negli allergici all’uovo e al frumento.

Figura 1

2. Eggesbo M, Botten G, Halvorsen R, Magnus P. The prevalence of CMA/CMPI in young children: the validity of parenterally perceived reactions in a population-based study. *Allergy* 2001; 56: 93-402.
3. Burks AW, Mallory SB, Williams LW, Shirrell MA. Atopic dermatitis: clinical relevance of food hypersensitivity reactions. *Pediatrics* 1988;113:447-51.
4. Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Flabbee J, Beaudouin E, Morisset M, Thevenin F. Population study of food allergy in France. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:133-40.
5. Moneret-Vautrin DA. Cow's milk allergy. *Allerg Immunol* 1999;31(6):201-10.
6. Norgaard A, Bindslev-Jensen C. Egg and milk allergy in adults. *Allergy* 1992;47:503-9.
7. Eigenmann P.A. Future therapeutic options in food allergy. *Allergy* 2003;58:1217-23.
8. Kemp SF, Lockey RF. Anaphylaxis: A review of causes and mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(3):341-8.
9. Calvani MJr, Miceli Sopo S. Gli alimenti tra allergia e tolleranza. Food allergy and tolerance. *RIAIP* 2003;17:40-51.
10. Johansson SGO, O'B Hourihane J, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haatela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, Van Cauwenberge P, Van Hage-Hamsten M, Wuthrich B. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813-24.
11. Sampson HA. Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics* 2003;111 suppl 6:1601-8.
12. Tan BM, Sher MR, Good RA and Bahna SL. Severe food allergies by skin contact. *Ann Allergy Asthma Immunology* 2001(suppl 6):86:583-6.
13. Bahna SL. Exquisite food allergy without eating. *Allergy* 1994;49:129-30.
14. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reaction to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992;327:380-4.
15. Gern JE, Yang E, Evrard HM, Sampson HA. Allergic reaction to milk-contaminated 'non-dairy' products. *N Engl J Med* 1991;324: 976-9.
16. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics* 1987;79:683-8.
17. Clark AT, Ewan PW. Food allergy in childhood. *Arch Dis Child* 2003;88:79-81.
18. Host A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89 (suppl 6):33-7.
19. Hill DJ, Hosking CS, Reyes-Benito. Reducing the need for food allergen challenges in young children: a comparison of in vitro with in vivo tests. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1031-5.
20. Hill DJ, Firer MA, Ball G, Hosking CS. Natural history of cow's milk allergy in children: immunological outcome over 2 years. *Clin Exp Allergy* 1993;23:124-31.
21. Bindslev-Jensen C. Standardization of double-blind, placebo-controlled food challenges. *Allergy* 2001;56 suppl 6:75-7.
22. Brujnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Bjorkstén B, Moneret-Vautrin D, Wuthrich B. Adverse reactions to food. *Allergy* 1995;50:623-35.
23. Niggemann B, Wahn U, Sampson HA. Proposal for standardization of oral food challenge test in infants and children. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5:11-13.
24. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(5):891-6.
25. Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1540-6.
26. Longo G, Poli F, Saletta S. Anafilassi per alimenti. *Epidemiologia, storia naturale, challenge. Risultati preliminari. Medico e Bambino* 1998;9:21.
27. Hill DJ, Hosking CS, Reyes-Benito LV. Reducing the need for food allergen challenges in young children: a comparison of in vitro with in vivo tests. *Clin Exp Allergy* 2001; 31:1031-5.
28. Eigenmann PA, Sampson HA. Interpreting skin prick tests in the evaluation of food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9(4):186-91.
29. Sisherer SH, Morrow EH, Sampson HA. Dose-response in double-blind, placebo-controlled oral food challenges in food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(3):582-6.
30. Sampson HA. Utility of food specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:891-6.
31. Garcia-Ara C, Boxano-Martinez T, Diaz-Pena JM, Martin-Munoz F, Reche-Frutos M, Martin-Esteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cows' milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(1):185-90.
32. Sampson HA, Ho DG. Clinical aspects of allergic disease. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100(4):444-51.
33. Reibel S, Rohn C, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann B. What safety measures need to be taken in oral food challenges in children? *Allergy* 2000;55:940-4.
34. Wood RA. The natural history of food allergy. *Pediatrics* 2003;111(6):1631-8.
35. Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:s540-7.
36. Numera E, Schiavini D, Roncallo C, Pollastrini E, De Pasquale T, Lombardo C, Bartolozzi F, Buonomo A, Patriarca G. La terapia desensibilizzante specifica per via orale nei pazienti pediatrici con allergia alimentare. *RIAIP* 2003;17:52-61.
37. Patriarca G, Schiavini D, Nucera E, Schinco G, Milani A, Gasbarrini GB. Food allergy in children: results of a standardized protocol for oral desensitization. *Hepato-Gastroenterology* 1998;45:52-8.
38. Cantani A. Allergia alimentare. Test di provocazione alimentare. In: Cantarini A. *Allergologia ed Immunologia Pediatrica dall'infanzia all'adolescenza*. Roma: Verducci Publishers 2000;573-80.
39. Vander Leek TK, Liu AH, Stefansky K, Blacker B, Bock SA. The natural history of peanut allergy in young children and its association with peanut specific-IgE. *J Pediatr* 2000;137(6):749-54.
40. Arshad SH. Food allergen avoidance in primary prevention of food allergy. *Allergy* 2001; 56(suppl 67):113-6.
41. Ring J, Behrendt H. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. Classification and pathophysiology. *Clin Rev Allergy Immunol* 1999;17:387-99.

2° CONVEGNO DI NEUROPSICHIATRIA QUOTIDIANA PER IL PEDIATRA DI FAMIGLIA

SPOLETO (PG), 22-23 maggio 2004

Organizzato da ACP Lazio e Umbria e da "Medico e Bambino"

Sindrome da deficit d'attenzione e iperattività. *Definizione, criteri diagnostici, basi biologiche, principi terapeutici, ruolo del pediatra di famiglia. Tra Natura e Società. Aspetti biologici, temperamentali ed esistenziali dell'emisferia del bambino; difficili e necessari rapporti tra pediatra di famiglia, neuropsichiatra, famiglia e scuola. Lo spettro autistico. Cos'è e dov'è l'autismo: una ricerca sul campo; modelli di intervento e di sostegno, i genitori di bambini autistici.*