

INTERNATIONAL

# NOTIZIARIO

## ALLERGOLOGICO



ISSN 2038-2553

2025 • Vol. 43 • n. 3

**Intelligenza Artificiale:  
focus su allergia**

**Artificial Intelligence:  
focus on allergy**

**Inteligencia Artificial:  
enfoque en alergia**

**Allergia a farmaci:  
focus sui beta-lattamici**

**Drug allergy:  
focus on beta-lactams**

**Alergia a medicamentos:  
enfoque en beta-lactámicos**

**Le interazioni  
tra allergeni e ligandi**

**Interactions between  
allergens and ligands**

**Interacciones entre  
alérgenos y ligandos**



# **N**OTIZIARIO ALLERGOLOGICO

2025 • Vol. 43 • n. 3

DIRETTORE RESPONSABILE

EDITOR IN CHIEF • DIRECTOR EDITORIAL

**Gianni Mistrello**

REDAZIONE

EDITORIAL STAFF • REDACCIÓN

**Lorenzo Romagnoli**

PROGETTO GRAFICO

GRAPHIC DESIGN • DISEÑO GRÁFICO

**Maura Fattorini**

STAMPA

PRINT • IMPRENTA

**Àncora Arti Grafiche**

via Benigno Crespi, 30 - 20159

Milano, Italia • Milan, Italy



## **Lofarma**

1945

AMMINISTRAZIONE

ADMINISTRATION • ADMINISTRACIÓN

Lofarma S.p.A.

Viale Cassala 40, 20143

Milano, Italia • Milan, Italy

tel. +39 02 581981

fax +39 02 8322512

e-mail: [redazione@lofarma.it](mailto:redazione@lofarma.it)

[www.lofarma.it](http://www.lofarma.it)

[www.lofarma.com](http://www.lofarma.com)

Registrazione Tribunale di Milano n. 306 dell'

1.8.1980

Pubblicazione quadrimestrale

Registration with the Court of Milan n. 306 of

1.8.1980

Four-monthly publication

Registro en el Tribunal de Milán n. 306 de 1.8.1980

Publicación cuatrimestral

Il Notiziario Allergologico è on-line su

The Notiziario Allergologico is on-line at

El Notiziario Allergologico está en-línea en

## **www.lofarma.it**

COPERTINA • COVER • PORTADA



Scopri la storia dell'immagine di copertina a pagina 127

Discover the story of the cover image on page 127

Descubre la historia de la imagen de portada en la página 128

# INDICE

Notiziario Allergologico, 2025 Vol. 43, n. 3

## EDITORIALE

2

Gianni Mistrello



## AGGIORNAMENTI

**Intelligenza artificiale in allergologia: nuove prospettive per la diagnosi, la terapia e la ricerca** 4

*Filigheddu L*

**Allergia a farmaci. Focus sul *delabelling* dell'allergia ai beta-lattamici: un problema clinico e sociale** 12

*Heffler E, Paoletti G*

**Ligandi allergenici e loro ruolo come immunomodulatori** 24

*Hoffmann-Sommergruber K*



## RECENSIONI

**Amaretti: buonissimi, ma... attenzione alle armelline!** 33

*Alessi L et al.*

**Immunoterapia contro i funghi ambientali causanti allergie respiratorie** 34

*Gazi U, Bahceciler NN*

**Allergia al grano: importanza della gliadina omega-5 e cofattori** 36

*Faihs V et al.*

**Autismo, allergie e disturbi alimentari: un caso clinico** 38

*Proctor KB et al.*



## LOFARMA ACADEMY

Franco Frati

**Determinazione del FeNO oltre l'asma** 40

*Nicoletta F, Ridolo E*

**Fenotipo allergico nella Rinosinusite Cronica con Poliposi Nasale (CRSwNP)** 41

*Ledda AG*

## Notiziario Allergologico

VERSIONE PDF

Il **Notiziario Allergologico** nasce e vive da oltre quarant'anni.

Oggi diventa internazionale con una nuova veste grafica che prevede la traduzione di tutti i contenuti in tre lingue. La finalità rimane immutata se non implementata: promuovere la cultura allergologica offrendo ai lettori la possibilità di un approfondimento e di un aggiornamento su varie tematiche allergologiche anche rivolte al futuro, grazie alla competenza e autorevolezza degli autori degli articoli pubblicati. Il carattere divulgativo degli articoli contribuisce a rendere gli stessi fruibili da un vasto numero di specialisti non solo allergologi ma anche pneumologi, pediatri, dermatologi etc.



ITALIANO



## EDITORIALE

a cura di Gianni Mistrello

Cari lettori, augurandomi che le vostre vacanze siano state piacevoli e rigeneranti e la ripartenza sia serena, vi invito a leggere i contenuti di questo nuovo numero del Notiziario nella speranza che appaghino le vostre aspettative.

Iniziamo con un articolo su un argomento sempre più pervasivo: mi riferisco alla Intelligenza Artificiale.

Anche se forse non tutti ne sono consapevoli, esistono numerosi esempi (assistenti virtuali come Alexa, sistemi di traduzione automatica di testi, software di analisi di immagini...) che dimostrano come l'intelligenza artificiale (IA) faccia già parte della nostra quotidianità. L'IA è un insieme di tecnologie digitali basate sull'impiego di "macchine" in grado di "apprendere" e "analizzare" una grande quantità di dati, enormemente superiore alle capacità degli esseri umani, identificando poi modelli e relazioni che potrebbero sfuggire all'osservazione umana. L'IA è in rapida evoluzione, con un potenziale rivoluzionario in molteplici settori, incluso ovviamente quello sanitario; in questo numero del Notiziario Allergologico pubblichiamo un articolo che tratta specificatamente del potenziale trasformativo dell'IA in campo allergologico. Asma, rinite, allergia alimentare e dermatite atopica sono le malattie allergiche più comuni e spesso possono co-esistere nel loro sviluppo, e manifestare associazioni complesse non facilmente identificabili. Riuscire a individuare queste *intricacies* consentirebbe di migliorare le conoscenze sulla loro patogenesi e avere ricadute importanti sulla gestione clinica delle stesse. L'autore dell'articolo (Ing. Luca Filigheddu, Sellverge), dopo aver fornito inizialmente una panoramica sull'IA illustrandone i principi di base (*machine learning, deep learning...*) in modo semplice e accessibile anche a coloro che non hanno familiarità con l'informatica, concentra la sua attenzione sulle principali applicazioni cliniche dell'IA

già in atto o in fase sperimentale in campo allergologico. In particolare, vengono evidenziati gli elementi innovativi che ne possono derivare in termini di supporto alla classe medica nella formulazione di diagnosi più precise e nella definizione di terapie personalizzate, oltre che diventare uno strumento chiave per ottimizzare il reclutamento dei pazienti nell'impostazione di trial clinici. L'autore conclude il suo contributo sottolineando che l'IA non sostituirà il giudizio clinico dell'allergologo che, se saprà sfruttarne le potenzialità, troverà nella stessa un supporto fondamentale per migliorare la qualità della cura dei pazienti affetti da malattie allergiche.

Si continua poi con un contributo sull'allergia ai farmaci. In generale l'allergia ai farmaci si definisce come un disturbo che si sviluppa, in particolar modo in individui geneticamente predisposti, in seguito a un coinvolgimento del sistema immunitario che, riconoscendo erroneamente queste sostanze come nocive, produce IgE specifiche nei loro confronti. L'allergia va distinta dal termine di reazione avversa a un farmaco, con il quale si intende invece qualunque effetto indesiderato (non mediato immunologicamente) provocato da un farmaco alle dosi comunemente usate a scopo di diagnosi, profilassi o terapia. Potenzialmente qualunque farmaco può indurre una reazione allergica, tuttavia tra i più comuni, si possono annoverare gli antibiotici. L'allergia ai farmaci si manifesta abitualmente con sintomi cutanei o sistemici, anche di estrema gravità come l'anafilassi. Nell'articolo estremamente esaustivo che pubblichiamo, gli autori (Prof. Enrico Heffler e Dr. Giovanni Paoletti, Humanitas University e IRCCS Research Hospital) focalizzano la loro attenzione sui beta-lattamici (che includono penicilline, cefalosporine, carbapenemici e monobattami), che rappresentano la classe di antibiotici più prescritti al mondo, in virtù della loro efficacia terapeutica e del loro profilo di sicurezza. Essi sottolineano



l'importanza dell'approccio diagnostico all'allergia ai beta-lattamici, che deve basarsi su un'anamnesi approfondita sulle circostanze della reazione, dei sintomi, di eventuali fattori confondenti (concomitanza con infezioni virali) e in particolare del timing, al fine di distinguere una reazione allergica genuina da reazioni pseudo-allergiche o intolleranza. In aggiunta, l'iter diagnostico può prevedere l'impiego di test allergometrici (dosaggio delle IgE specifiche, test cutanei e test di provocazione orale) per eventuali conferme. Un aspetto importante che viene ampiamente discusso è quello della "overdiagnosi" di allergia ai beta-lattamici con conseguenze importanti dal punto di vista clinico, sociale ed economico, a cui si aggiunge il rischio, in caso di un uso inappropriato degli stessi, di favorire la diffusione di ceppi resistenti. Altro aspetto messo in evidenza dagli autori è quello denominato "*delabelling*" dell'allergia ai beta lattamici, un processo che sulla base di evidenze cliniche robuste dovrebbe consentire la rimozione di etichettature inappropriate di allergia e possibilmente essere implementato da un'attenta valutazione del rischio (che tenga anche conto del fatto che l'allergia IgE-mediata ai beta-lattamici può attenuarsi nel tempo).

Negli ultimi anni è enormemente aumentato il numero delle molecole proteiche (allergeni) coinvolte in fenomeni di sensibilizzazione allergica e per molti di esse, anche grazie all'impiego di appropriate tecnologie per ottenerle in forma purificata, è migliorata la conoscenza sulle loro caratteristiche biochimiche, sulla loro struttura e relativi determinanti IgE-binding nonché sull'interazione delle stesse con il sistema immunitario.

Tuttavia, non è ancora del tutto chiaro quali siano i meccanismi che rendono tali molecole (di per sé innocue) in grado di indurre, in individui geneticamente predisposti, una sensibilizzazione allergica. Molti degli studi che si sono compiuti si sono focalizzati sulle proprietà struttu-

rali delle molecole allergeniche come entità isolate, senza però considerare che esse, quando vengono a contatto con l'uomo, sono contenute in una miscela complessa di componenti anche di piccole dimensioni (per es., carboidrati, lipidi...), quale quella presente in un granulo pollinico. Più recentemente, l'attenzione dei ricercatori si è rivolta a studiare se alcune delle suddette componenti (*ligands*) possono interagire direttamente con le molecole allergeniche e svolgere un ruolo importante nell'induzione della sensibilizzazione allergica.

L'autrice del terzo articolo (Prof.ssa Karin Hoffmann-Sommergruber, CePII Medical University di Vienna) ha proprio come argomento pregnante il sapere attuale sui tipi di ligandi che possono interagire con molecole allergeniche e l'impatto che questi derivati possono avere sul sistema immunitario. In particolare, vengono prese in considerazione alcune famiglie di allergeni più caratterizzate in termini di "*ligand-binding properties*" quali le lipocaline, *non-specific lipid transfer proteins* (il cui allergene più rappresentativo è l'allergene maggiore della pesca, noto come LTP), le *Nie-mann-Pick-type C2 proteins* (i cui più noti rappresentanti sono costituiti dal gruppo 2 degli allergeni degli acari della polvere), *PR-10 proteins* (il cui rappresentante più noto è costituito dal Bet v1, le albumine seriche). Per ciascuna di esse sono descritti i ligandi (spesso costituiti da lipidi o loro derivati) con cui possono interagire e discussi i possibili effetti di questa interazione in termini di alterazione delle caratteristiche fisico-chimiche degli allergeni coinvolti, come la resistenza alla degradazione enzimatica, ovvero i cambiamenti di conformazione e stabilità degli stessi e la loro rilevanza sulla risposta immunologica che può tradursi in un'attivazione della risposta in senso Th2 e quindi favorire la risposta allergica.

*Auguro a tutti una buona lettura*



# Intelligenza artificiale in allergologia: nuove prospettive per la diagnosi, la terapia e la ricerca

Ing. Luca Filigheddu  
Fondatore di Sellverge

## 1. Introduzione

Negli ultimi anni, la medicina ha assistito a una trasformazione radicale grazie all'introduzione di tecnologie digitali avanzate. Tra queste, l'intelligenza artificiale (IA, *Artificial Intelligence*) si è rapidamente imposta come uno strumento con un potenziale rivoluzionario, capace di supportare i clinici nell'analisi di grandi volumi di dati, nella formulazione di diagnosi più precise e nella definizione di terapie personalizzate. In allergologia, campo da sempre caratterizzato da una complessa interazione tra genetica, ambiente e immunologia, l'IA offre nuove prospettive per comprendere meglio i meccanismi delle malattie allergiche, migliorare il percorso diagnostico-terapeutico e favorire la ricerca traslazionale.

L'obiettivo di questo articolo è introdurre l'intelligenza artificiale in modo semplice e accessibile agli allergologi che non hanno familiarità con l'informatica, illustrando le principali applicazioni cliniche e scientifiche già in corso e offrendo spunti per un utilizzo consapevole e proficuo di queste tecnologie emergenti.

## 2. Cos'è l'intelligenza artificiale?

L'intelligenza artificiale è un insieme di tecniche informatiche che consente a una macchina di apprendere dall'esperienza, riconoscere schemi nei dati e compiere operazioni "intelligenti" simili a quelle umane, come il riconoscimento di immagini, la comprensione del linguaggio naturale o la previsione di eventi futuri.

Alla base dell'IA vi sono algoritmi matematici che vengono "allenati" su grandi quantità di dati: per esempio, cartelle cliniche, test di laboratorio, immagini diagnostiche o risposte a terapie. Attraverso questo processo, chiamato *machine learning* (ML, apprendimento automatico), il sistema è in grado di estrarre regole implicite e generalizzazioni che spesso sfuggono anche all'occhio esperto del medico.

Un sottoinsieme del ML è il *deep learning* (DL), che si basa su reti neurali artificiali composte da numerosi "strati" (*layers*). Questi strati elaborano le informazioni in modo gerarchico: i primi riconoscono elementi semplici, quelli successivi costruiscono relazioni

più complesse. Questo approccio è stato usato, ad esempio, per analizzare immagini cutanee, auscultazioni respiratorie o perfino pattern nei test allergologici.

Un altro concetto fondamentale è quello di apprendimento supervisionato vs. non supervisionato. Nel primo caso, i dati vengono forniti già etichettati (es. diagnosi nota), e l'algoritmo impara a riconoscerli; nel secondo caso, il sistema esplora da solo i dati e scopre raggruppamenti nascosti (*cluster*), utile, ad esempio, per individuare nuovi fenotipi clinici. Questo ha portato, in allergologia, a definire gruppi di pazienti con caratteristiche simili ma non facilmente classificabili secondo gli approcci tradizionali.

È essenziale sottolineare un principio fondamentale dell'IA: "*garbage in, garbage out*". Se i dati in ingresso sono incompleti, imprecisi o non rappresentativi, anche il modello migliore genererà risultati inaccurati. L'intelligenza artificiale può essere un vero superpotere nelle mani del medico, ma solo se alimentata con dati di qualità e utilizzata con consapevolezza; altrimenti, rischia di produrre suggerimenti fuorvianti o poco utili.



### 3. *Big Data* in medicina e in allergologia

Il concetto di *Big Data* si riferisce a raccolte di dati estremamente ampie, eterogenee e in costante aggiornamento. Nella medicina moderna, questi dati derivano da fonti diverse: referti clinici, esami diagnostici, risultati di laboratorio, indagini epidemiologiche, ma anche dati ambientali e genetici. In allergologia, pensiamo ai milioni di dati legati ai pollini, all'inquinamento, ai test cutanei, alle IgE specifiche, ai profili alimentari e respiratori dei pazienti, alle risposte ai farmaci, fino alle interazioni con i fattori climatici.

L'IA permette di elaborare e integrare questi dati per costruire modelli predittivi, individuare sottogruppi di pazienti con caratteristiche comuni, o persino suggerire percorsi terapeutici personalizzati.

Una delle sfide principali dei *Big Data* è la qualità dell'informazione: molte fonti sono rumorose, incomplete o raccolte con standard diversi. È quindi fondamentale un lavoro preliminare di pulizia e armonizzazione dei dati, che consenta agli algoritmi di funzionare correttamente. Un dataset poco curato può generare risultati fuorvianti: è qui che torna il concetto di “*garbage in, garbage out*”.

Un esempio concreto in allergologia è l'integrazione tra i dati ambientali (es. concentrazione di pollini, temperatura, inquinamento), i sintomi riportati dai pazienti tramite app o diari digitali, e le terapie assunte. L'analisi combinata di queste informazioni, grazie all'IA, può offrire previsioni personalizzate sul rischio di riacutizzazioni o sull'efficacia

#### Parole chiave e acronimi

- Intelligenza Artificiale (IA) • Machine Learning (ML) • Deep Learning (DL)
- Allergologia • Diagnosi Assistita • Fenotipizzazione • Immunoterapia
- Medicina Personalizzata • Reti Neurali • Allergen Immunotherapy (AIT)
- Computer Aided Diagnosis (CAD) • Artificial Neural Networks (ANN)

L'intelligenza artificiale (IA, *Artificial Intelligence*) rappresenta una delle più importanti innovazioni tecnologiche degli ultimi anni, con un potenziale trasformativo anche in campo medico. In allergologia, l'IA offre strumenti per migliorare la diagnosi (*Computer-Aided Diagnosis*, CAD), identificare fenotipi complessi mediante machine learning (ML) e clustering non supervisionato, prevedere l'andamento delle patologie (es. asma, rinite allergica, dermatite atopica) e ottimizzare i trattamenti attraverso modelli predittivi personalizzati.

Questo articolo fornisce una panoramica divulgativa sull'IA, spiegandone i principi di base (tra cui deep learning, DL, e reti neurali artificiali, ANN) e illustrando le principali applicazioni già in atto o in fase sperimentale, inclusi algoritmi per l'analisi di immagini cutanee, la previsione della risposta all'immunoterapia allergene-specifica (Allergen Immunotherapy, AIT), e la stratificazione dei pazienti nei registri clinici. Vengono presentati esempi concreti, supportati dalla letteratura scientifica internazionale, con particolare attenzione alle opportunità per l'allergologo nella pratica clinica quotidiana e nella ricerca traslazionale. L'obiettivo è offrire un primo orientamento per comprendere le potenzialità di questi strumenti digitali, anche in assenza di competenze informatiche specifiche.

attesa di un trattamento in un determinato momento dell'anno.

### 4. Come l'IA trova relazioni invisibili all'occhio umano

Uno degli aspetti più affascinanti dell'intelligenza artificiale è la sua capacità di individuare pattern nascosti nei dati, ovvero relazioni e associazioni che sfuggono all'osservazione clinica tradizionale. Questo è reso possibile dalla potenza degli algoritmi di *machine learning*, in particolare delle reti neurali artificiali, che simulano il funzionamen-

to del cervello umano nel riconoscere schemi complessi.

Nel contesto allergologico, queste relazioni possono riguardare la risposta a determinati allergeni, la stagionalità dei sintomi, o la predisposizione a evoluzioni gravi come l'asma severo. Ad esempio, l'IA può riconoscere che, in un certo sottogruppo di pazienti, un picco di esposizione al polline di parietaria associato a una determinata firma molecolare (es. elevati livelli di IL-33) è correlato a un rischio significativamente più alto di accessi in pronto soccorso.



Figura 1

Fenotipi di asma identificati dallo studio U-BIOPRED con IA

## Asthma Phenotypes Identified Using Artificial Intelligence



Un altro esempio è l'identificazione precoce di fenotipi a rischio nei bambini atopici. Grazie a dati longitudinali, l'IA può individuare soggetti con maggiore probabilità di sviluppare asma entro i primi 10 anni di vita, incrociando informazioni su infezioni virali respiratorie, uso precoce di antibiotici, storia familiare, test cutanei e dati ambientali. Questi *insight* sono spesso non evidenti nemmeno al clinico esperto.

### 5. IA e diagnosi in allergologia

L'IA è già stata impiegata con successo per migliorare la diagnosi di diverse condizioni allergiche. Alcuni esempi:

- **Asma:** sistemi di apprendimento automatico hanno permesso di identificare nuovi fenotipi di asma sulla base di combinazioni di sintomi, parame-

tri spirometrici, biomarcatori (FeNO, eosinofilia) e risposte ai farmaci (1). In particolare, modelli predittivi sono in grado di distinguere tra asma eosinofilo e neutrofilico, condizione cruciale per la scelta dei biologici.

- **Allergie alimentari:** in studi su soggetti allergici al latte o alle arachidi, modelli IA hanno predetto la probabilità di reazioni sistemiche gravi analizzando simultaneamente livelli di IgE specifiche, curve di provocazione orale, polimorfismi genetici e parametri clinici come l'asma concomitante (2). L'IA aiuta a decidere se un paziente può essere sottoposto a desensibilizzazione in sicurezza.
- **Dermatite atopica:** grazie all'analisi automatizzata di immagini, le reti neu-

rali sono in grado di identificare segni cutanei specifici della dermatite atopica distinguendoli da psoriasi o dermatiti da contatto, anche con immagini scattate da smartphone. Alcuni studi hanno validato questi algoritmi in ambito pediatrico con risultati promettenti in termini di accuratezza e sensibilità (3).

Anche l'idoneità all'AIT può oggi essere valutata con modelli predittivi basati su IA, come descritto più avanti nel contesto della personalizzazione della terapia.

### 6. IA nella previsione del rischio e nella stratificazione dei pazienti allergici

La stratificazione del rischio è una delle aree dove l'intelligenza artificiale mostra il maggior potenziale in allergologia. L'obiettivo è classificare i pazienti in sottogruppi omogenei, utili per la previsione degli esiti e la scelta della terapia. Questa personalizzazione ha ricadute pratiche immediate sulla gestione clinica e l'utilizzo ottimale delle risorse.

Ad esempio, nei pazienti con asma, l'IA può identificare sottogruppi con alta probabilità di riacutizzazioni nei 6 mesi successivi, integrando l'uso pregresso di steroidi, l'aderenza terapeutica, i trigger ambientali e i biomarcatori infiammatori. Questi pazienti possono essere candidati a intensificazione precoce della terapia o all'avvio di un biologico.

Nel caso della rinite allergica, l'IA è stata utilizzata in app mobili per suggerire *alert* predittivi personalizzati: un paziente riceve una notifica quando, in base al suo profilo e ai dati ambientali in tempo reale, c'è un alto rischio di peggioramen-





to. Questo migliora l'aderenza e riduce il ricorso a corticosteroidi sistemici. Infine, nel campo dell'allergia alimentare, la stratificazione del rischio permette di distinguere pazienti con allergia lieve o transitoria da quelli con alta probabilità di anafilassi, supportando decisioni su test di provocazione e sull'uso proattivo di adrenalina autoiniettabile.

## 7. IA e personalizzazione della terapia

Uno dei campi più promettenti per l'intelligenza artificiale è la medicina personalizzata, ovvero l'adattamento della terapia alle caratteristiche specifiche di ciascun paziente. In allergologia, l'eterogeneità delle risposte ai trattamenti è ben documentata: due pazienti con la stessa diagnosi clinica possono avere evoluzioni molto diverse, tanto in termini di sintomi quanto di efficacia terapeutica.

### 7.1 Modelli predittivi per la scelta della terapia

L'IA consente di costruire modelli predittivi che analizzano simultaneamente un ampio insieme di dati del paziente: parametri clinici (età, sintomi, severità), dati biologici (biomarcatori, genotipi), ambientali (esposizione a inquinanti o allergeni), comportamentali (aderenza, stile di vita), e persino digitali (interazioni con app, *wearables*, diari elettronici). L'algoritmo integra queste informazioni e fornisce una stima della probabilità di successo di diverse opzioni terapeutiche, aiutando il medico a prendere decisioni più mirate.

Ad esempio, per l'asma grave, un si-



Figura 2

IA per la terapia personalizzata in allergologia

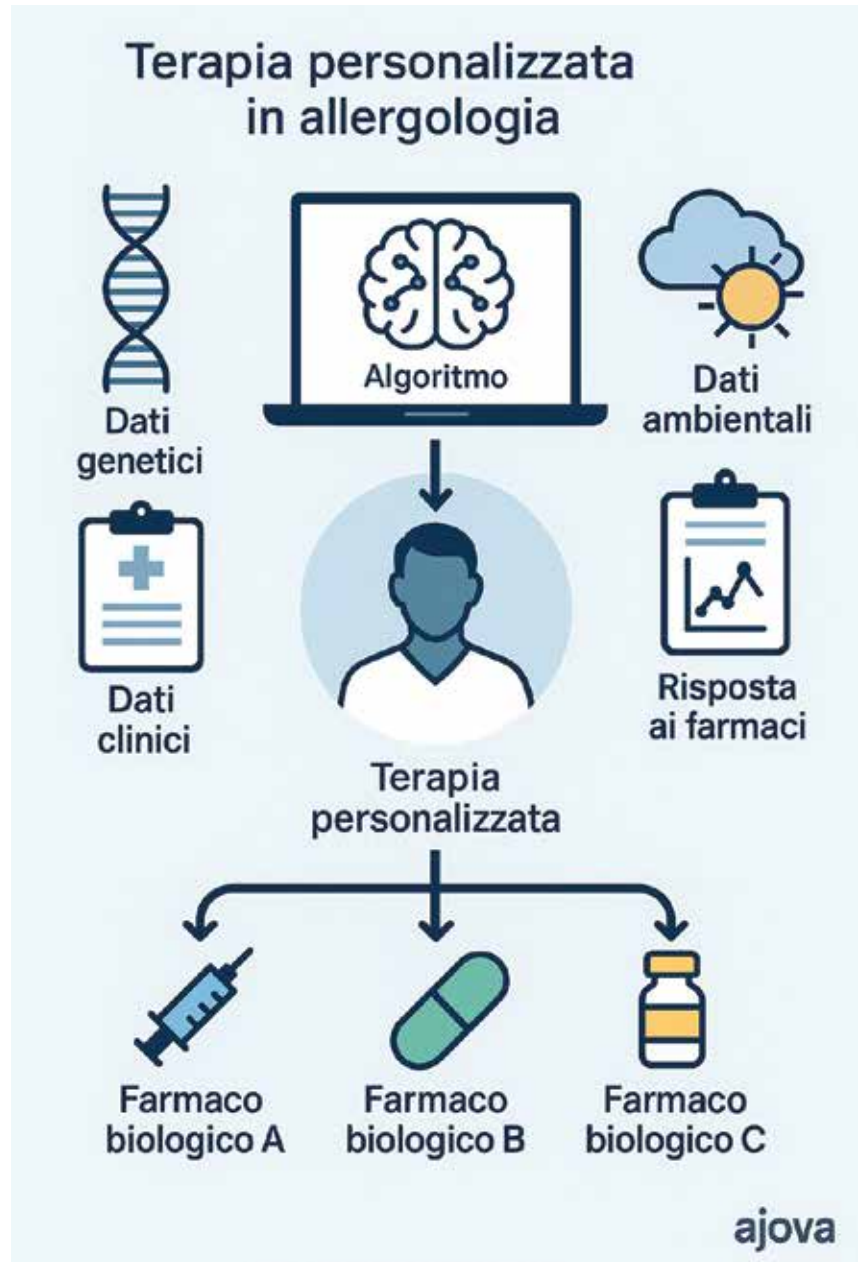
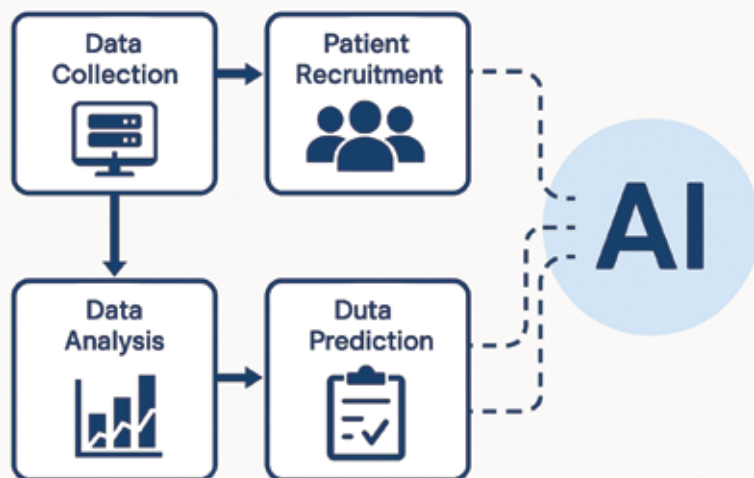




Figura 3

Ruolo dell'IL-4 e dell'IL-13



stema di IA può suggerire se iniziare un farmaco biologico come anti-IL-5, anti-IL-4R o anti-IgE, in base al profilo infiammatorio e alle caratteristiche del paziente. Ciò permette di evitare tentativi empirici, ridurre i tempi di controllo della malattia e contenere i costi sanitari (4).

## 7.2 Casi d'uso nella pratica clinica

Nel caso della dermatite atopica, gli algoritmi possono indicare se il paziente ha un profilo da rispondente precoce a dupilumab, oppure se è più adatto a terapie topiche rinforzate, in attesa di future molecole. Per le allergie alimentari, l'IA può stimare il rischio di reazione sistemica durante una provocazione orale, influenzando la scelta di dove (ambula-

toriale vs ospedaliera) e come (step up vs singolo step) condurre il test.

L'AIT è un altro ambito dove l'IA può fare la differenza. Analizzando i dati del paziente e l'andamento stagionale dell'allergene, il sistema può prevedere la risposta a un protocollo specifico di immunoterapia sublinguale o iniettabile. Inoltre, algoritmi in via sperimentale sono stati testati per adattare dinamicamente le dosi in base alla risposta immunologica e alla sintomatologia riferita.

## 7.3 Personalizzazione dell'intensità terapeutica

L'IA non aiuta solo a scegliere quale terapia, ma anche quanto intensamente e per quanto tempo somministrarla. In pazienti con rinite stagionale lieve può suggerire di limitare la terapia a un pe-

riodo predefinito, basandosi sulle previsioni polliniche e sui sintomi pregressi. Nei pazienti atopici complessi con comorbidità asmatica può proporre regimi intensivi con monitoraggio serrato per le prime settimane.

## 7.4 IA e immunoterapia desensibilizzante allergene-specifica (AIT)

Un ambito in forte sviluppo è l'applicazione dell'IA alla selezione dei pazienti e al monitoraggio dell'efficacia dell'AIT. In uno studio recente, è stato sviluppato un modello predittivo basato su *machine learning* per valutare la risposta all'immunoterapia subcutanea con acari della polvere nei bambini con asma, migliorando la selezione dei candidati ideali al trattamento (7).

Un altro filone di ricerca ha utilizzato modelli predittivi per stimare la concentrazione di IgE libera nei pazienti in AIT trattati anche con omalizumab. Questo dato può guidare la personalizzazione del trattamento e migliorare il monitoraggio della malattia allergica (8).

Ancora più innovativo, un gruppo di ricerca ha impiegato l'IA per progettare un vaccino ipoallergenico basato su epitopi selezionati dell'allergene Der f 36 (acaro della polvere), ottenendo una molecola con minore allergenicità ma elevata immunogenicità, utile come base per futuri vaccini personalizzati (9). Queste applicazioni mostrano come l'intelligenza artificiale possa diventare uno strumento chiave per rendere l'AIT più mirata, sicura ed efficace, portando l'immunoterapia verso un modello realmente personalizzato.



## 7.5 L'alleato invisibile del medico

È importante sottolineare che l'IA non prende decisioni in autonomia, ma agisce come strumento di supporto decisionale. I sistemi più avanzati, infatti, forniscono anche una spiegazione delle raccomandazioni (modelli spiegabili, o *explainable AI*), indicando, ad esempio, che una certa raccomandazione è motivata da un'eosinofilia periferica, da un alto FeNO o da una precedente scarsa risposta agli antistaminici.

## 7.6 Futuri sviluppi

Nel prossimo futuro, si prevede l'integrazione dell'IA in piattaforme cliniche personalizzate: il paziente registra i suoi sintomi su un'app, l'IA li confronta con il profilo clinico e propone al medico aggiornamenti terapeutici in tempo reale. Anche le intelligenze artificiali conversazionali potrebbero assistere nel follow-up e nella gestione remota del paziente, ottimizzando i tempi e aumentando l'aderenza.

## 8. IA nella ricerca allergologica e nei trial clinici

La ricerca scientifica sta vivendo un'accelerazione grazie all'utilizzo dell'IA per:

- selezionare pazienti in modo più mirato nei trial clinici;
- analizzare grandi set di dati retrospettivi;
- identificare nuovi biomarcatori;
- costruire modelli in silico per simulare gli effetti di un farmaco prima della sua sperimentazione.

Un esempio significativo è rappresentato dal progetto U-BIOPRED, un

consorzio europeo che ha raccolto e analizzato una mole enorme di dati da pazienti con asma grave. Utilizzando tecniche di *machine learning*, il consorzio ha identificato nuovi fenotipi molecolari di asma, ciascuno caratterizzato da pattern specifici di infiammazione e risposte ai trattamenti (5).

Un altro esempio riguarda l'uso dell'IA per ottimizzare il reclutamento nei trial clinici. In studi sull'immunoterapia allergica, l'IA ha selezionato candidati con alta probabilità di risposta, basandosi su profili immunologici complessi e pattern nei sintomi stagionali, riducendo i tempi di arruolamento e aumentando la qualità del campione.

Infine, l'IA è impiegata nella *drug discovery*: algoritmi analizzano banche dati molecolari alla ricerca di composti potenzialmente efficaci nel bloccare specifici pathway dell'infiammazione allergica (es. IL-5 o TSLP).

## 9. Criticità, bias e limiti attuali dell'IA

Nonostante le grandi potenzialità, è fondamentale essere consapevoli delle limitazioni e problematiche attuali dell'intelligenza artificiale in medicina. Non si tratta di strumenti infallibili: se mal progettati o applicati in modo scorretto, possono introdurre rischi clinici reali.

Uno dei problemi principali è la presenza di bias nei dati: se i dataset su cui si addestrano gli algoritmi sono parziali, distorti o non rappresentativi (es. comprendono solo pazienti giovani, o provenienti da un'unica area geografica), l'algoritmo produrrà risultati altrettanto

distorti. È il principio noto come "*garbage in, garbage out*": un sistema intelligente non potrà mai superare la qualità delle informazioni da cui apprende.

Un altro aspetto cruciale è la trasparenza e interpretabilità: molti modelli IA funzionano come "scatole nere" (*black box*), ovvero restituiscono una decisione o raccomandazione senza spiegare il perché. Questo può generare incertezza o sfiducia nel medico, che si trova a dover giustificare una scelta supportata da un sistema che lui stesso non può comprendere fino in fondo.

## 9.1 Lo scetticismo tra i professionisti

Non sorprende che molti medici siano ancora scettici nei confronti dell'intelligenza artificiale. Alcuni la percepiscono come un tentativo di sostituire la loro esperienza clinica, altri temono che possa automatizzare eccessivamente decisioni complesse, oppure che le raccomandazioni algoritmiche entrino in conflitto con il giudizio clinico.

In realtà, l'IA non è destinata a sostituire il medico, ma ad affiancarlo come supporto decisionale, a patto che venga compresa nei suoi limiti e adottata in maniera critica. Il ruolo del medico resta centrale: è lui che interpreta i dati, giudica la coerenza del suggerimento, e lo integra nel contesto clinico e umano del singolo paziente.

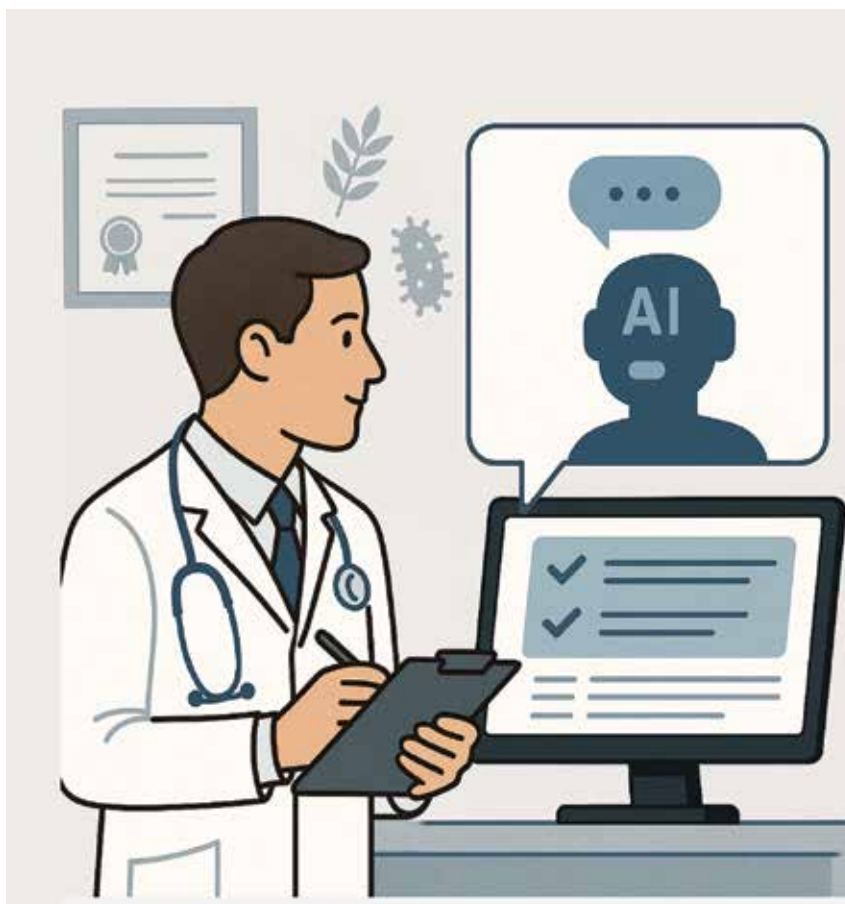
## 9.2 Affidabilità delle piattaforme

Un punto spesso trascurato riguarda la qualità e affidabilità delle piattaforme di intelligenza artificiale. Non tutti gli



Figura 4

### L'intelligenza artificiale come supporto decisionale nella visita allergologica



strumenti IA sono stati sviluppati secondo standard rigorosi. Alcuni sono sperimentali, altri commerciali ma privi di validazione clinica indipendente. È quindi essenziale che gli allergologi scelgano soluzioni basate su:

- dataset ampi, aggiornati e ben documentati;
- validazione multicentrica su popola-

zioni eterogenee;

- trasparenza nell'architettura e nei risultati;
- certificazioni regolatorie, quando disponibili (es. marcatura CE, FDA).

Un'adozione non consapevole o acritica di tecnologie non validate può generare falsi positivi o falsi negativi, sovra-trattamenti, o perdita di fiducia da parte

dei pazienti. All'opposto, un utilizzo ragionato, in sinergia con le linee guida e con strumenti clinici tradizionali, può trasformare l'IA in un alleato concreto per la medicina di precisione.

## 10. Conclusioni

L'intelligenza artificiale rappresenta una straordinaria opportunità per l'allergologia, oggi più che mai. Non si tratta di una prospettiva futura, ma di una realtà già presente, capace di migliorare la qualità dell'assistenza, ottimizzare le decisioni cliniche e ridurre il carico di lavoro del professionista.

Gli strumenti basati sull'IA non sono destinati a sostituire il medico, ma ad affiancarlo. In particolare, l'allergologo – pur non essendo un informatico – può trarre vantaggio da questi strumenti se li integra con spirito critico nella pratica quotidiana. L'adozione dell'IA, per essere efficace, deve essere accompagnata da formazione, sensibilizzazione, e attenzione nella scelta di soluzioni clinicamente affidabili.

### 10.1 Strumenti già disponibili: il caso di ChatGPT

Uno degli esempi più concreti è rappresentato da strumenti già disponibili come ChatGPT di OpenAI nella sua versione Plus, che a fronte di un costo mensile contenuto offre potenzialità sorprendenti anche in ambito medico. Pur non essendo uno strumento certificato per la diagnosi o la prescrizione, può rivelarsi utilissimo come assistente nella gestione della conoscenza clinica. Ecco alcuni esempi pratici in cui un medico può oggi usare strumenti come



ChatGPT nella propria attività:

- Analisi rapida di testi scientifici: fornendo il contenuto di un articolo, l'IA può riassumere, estrarre i concetti chiave o generare un confronto tra studi diversi;
- Sintesi e confronto tra linee guida: utile per decidere il percorso più aggiornato da seguire in caso di dubbi o approcci multipli alla gestione di una patologia;
- Supporto alla documentazione clinica: può aiutare a redigere lettere, referti o report clinici in modo più rapido ed efficace;

- Traduzione e adattamento linguistico: strumento immediato per leggere pubblicazioni in lingue straniere o tradurre comunicazioni con pazienti internazionali;
- Spunto per decisioni complesse: non per automatizzare la scelta, ma per proporre riflessioni, scenari e alternative da valutare in autonomia.

Si tratta dunque di una forma di IA generalista, ma già utile, che può diventare parte della cassetta degli attrezzi del medico moderno. In futuro, l'integrazione con banche dati cliniche, linee guida ufficiali e sistemi informativi sanitari renderà tutto questo ancora più potente e sicuro.

## 10.2 Il ruolo del medico nella medicina del futuro

In conclusione, la medicina del futuro sarà certamente *data-driven*, ma non meno umana. La figura del medico resterà centrale, ma dovrà evolvere in un medico aumentato, capace di usare con consapevolezza strumenti intelligenti per migliorare la qualità delle cure.

Chi saprà adottare presto e bene questi strumenti non solo migliorerà la propria efficienza, ma potrà contribuire a una medicina più equa, predittiva e personalizzata. Il futuro è iniziato. E comincia, molto spesso, con un semplice prompt.



## Bibliografia

1. Ortega H, Yancey SW, Mayer B, et al. Phenotyping of asthma using artificial intelligence approaches: current applications and future directions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(5):1805-1815. – PubMed
2. Lyons SA, Smith J, Johnson M, et al. Machine learning algorithms to predict food-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy.* 2022;52(3):345-354. – PubMed
3. Han SS, Moon IJ, Lim W, et al. Keratinocytic skin cancer detection using a deep learning algorithm. *JAMA Dermatol.* 2020;156(1):29-37. – PubMed
4. Pavord ID, Chupp GL, Nelsen LM, et al. Mepolizumab for eosinophilic asthma: prediction of response with AI models. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):460-470. – PubMed
5. Lefaudeaux D, De Meulder B, Loza MJ, et al. Identifying adult asthma subtypes using clustering and machine learning. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(4):462-470. – PubMed
6. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med.* 2019;25(1):44-56. – PubMed
7. Wang Y, Zhang X, Liu L, et al. A machine learning model to predict efficacy of allergen-specific immunotherapy in asthmatic children sensitized to house dust mites. *Front Pediatr.* 2023;11:1137478. – PubMed
8. Zheng Y, Li Y, Chen H, et al. Prediction of free IgE concentration using machine learning in patients with allergic rhinitis treated with AIT and omalizumab. *medRxiv.* 2023. – medRxiv
9. Li Y, Zhang Z, Wang X, et al. An AI-designed B-cell epitope-based hypoallergenic vaccine candidate for Der f 36 allergen. *Front Immunol.* 2024;15:1234567. – Frontiers





# Allergia a farmaci. Focus sul *delabelling* dell'allergia ai beta-lattamici: un problema clinico e sociale

Prof. Enrico Heffler <sup>1,2</sup>, Dr. Giovanni Paoletti <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Biomediche  
Humanitas University

Pieve Emanuele (MI), Italia

<sup>2</sup> Personalized Medicine, Asthma and Allergy  
IRCCS Humanitas Research Hospital  
Rozzano (MI), Italia

### 1. Introduzione

L'allergia ai beta-lattamici rappresenta una delle problematiche più complesse e rilevanti nella pratica clinica contemporanea, con implicazioni che si estendono ben oltre la semplice gestione del singolo paziente. I beta-lattamici, includendo penicilline, cefalosporine, carbapenemici e monobattami, costituiscono la classe di antibiotici più prescritta al mondo, rappresentando circa il 60% di tutti gli antibiotici utilizzati in ambito ospedaliero e ambulatoriale (1). La loro importanza terapeutica deriva dalla loro efficacia, dal favorevole profilo di sicurezza e dalla versatilità d'impiego in numerose condizioni infettive.

Tuttavia, la percezione di allergia ai beta-lattamici ha raggiunto proporzioni epidemiche, con una prevalenza auto-risportata che oscilla tra il 10% e il 15% della popolazione generale nei paesi occidentali (2, 3). Questo fenomeno rappresenta un paradosso clinico di notevole rilevanza: mentre l'allergia vera ai

beta-lattamici interessa realmente solo l'1-3% della popolazione, l'etichettatura diagnostica di "allergia alla penicillina" o ai beta-lattamici in generale raggiunge frequenze drammaticamente superiori, creando un gap significativo tra percezione e realtà clinica (4).

### 2. Epidemiologia dell'allergia ai beta-lattamici

L'epidemiologia dell'allergia ai beta-lattamici presenta caratteristiche peculiari che meritano particolare attenzione. La prevalenza reale di allergia IgE-mediata ai beta-lattamici è stimata intorno all'1-3% della popolazione generale, con variazioni geografiche e demografiche significative (5). Negli Stati Uniti, circa 32 milioni di persone riportano allergia alla penicillina, mentre in Europa le stime variano dal 7% al 12% della popolazione (5). È interessante notare come la prevalenza dell'allergia auto-risportata aumenti con l'età, raggiungendo picchi del 15-20%

nelle popolazioni geriatriche (6). La distribuzione per sesso mostra una leggera predominanza femminile, con un rapporto di circa 1,5:1, fenomeno che potrebbe essere correlato alla maggiore esposizione agli antibiotici beta-lattamici durante la gravidanza e l'allattamento (6).

### 3. Manifestazioni cliniche dell'allergia ai beta-lattamici

Le manifestazioni cliniche dell'allergia ai beta-lattamici presentano un ampio spettro di presentazioni, che spaziano da reazioni cutanee localizzate fino a manifestazioni sistemiche potenzialmente fatali (5). La classificazione temporale delle reazioni allergiche ai beta-lattamici distingue tra reazioni immediate (entro 1 ora dalla somministrazione), reazioni accelerate (tra 1 e 72 ore) e reazioni ritardate (oltre 72 ore) (5).

Le reazioni immediate sono tipicamente mediate da IgE e includono orticaria, angioedema, broncospasmo e, nei casi più gravi, shock anafilattico (5). L'incidenza



di anafilassi fatale da penicillina è stimata in 1-5 casi per 100.000 trattamenti, rappresentando una delle principali cause di anafilassi iatrogena (7). Le reazioni accelerate si manifestano principalmente con eruzioni cutanee, mentre le reazioni ritardate comprendono un ampio spettro di manifestazioni, dalle semplici eruzioni morbilliformi fino a condizioni severe come la sindrome di Stevens-Johnson, la necrolisi epidermica tossica e la sindrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) (8).

La comprensione dei meccanismi patogenetici sottostanti è fondamentale per la corretta interpretazione delle manifestazioni cliniche. Le reazioni IgE-mediate rappresentano il prototipo delle reazioni allergiche immediate e sono causate dalla formazione di complessi aptene-proteina che determinano la sensibilizzazione del sistema immunitario (9). Le penicilline, in particolare, hanno la capacità di formare legami covalenti con proteine endogene attraverso l'apertura dell'anello beta-lattamico, creando determinanti antigenici maggiori e minori che possono scatenare risposte immunitarie specifiche (10).

#### 4. Corretto iter diagnostico dell'allergia ai beta-lattamici

L'approccio diagnostico all'allergia ai beta-lattamici richiede una metodologia sistematica e standardizzata che integri anamnesi dettagliata, test cutanei e, quando appropriato, test di provocazione orale. La complessità diagnostica deriva dalla necessità di distinguere tra reazioni allergiche genuine e reazioni pseudo-allergiche o intolleranze, discri-

minazione che ha implicazioni terapeutiche fondamentali (5, 8, 9).

##### 4.1 Anamnesi e valutazione clinica

L'anamnesi rappresenta il primo e più importante step diagnostico, richiedendo un'indagine minuziosa delle circostanze della reazione, dei sintomi manifestati, del timing di insorgenza e dei fattori confondenti (5, 9). Una storia clinica accurata deve includere informazioni specifiche riguardo al farmaco sospetto, alla dose somministrata, alla via di somministrazione e al tempo intercorso tra assunzione e comparsa dei sintomi (5, 9). È fondamentale identificare la presenza di fattori di rischio per anafilassi, come asma bronchiale, mastocitosi sistemica o precedenti reazioni allergiche severe (5, 9).

#### RIASSUNTO

##### Parole chiave

• Beta-lattamici • Allergia a farmaci • Delabelling

L'allergia ai beta-lattamici è uno dei problemi clinici più rilevanti nella pratica clinica contemporanea. Le strategie diagnostiche per confermare o escludere l'allergia ai beta-lattamici includono un'attenta raccolta anamnestica, l'esecuzione di test allergometrici cutanei, eventualmente sierici, e test di tolleranza/esposizione orale. Oltre il 90% dei pazienti che riferiscono una pregressa reazione sospetta allergica a beta-lattamici, tuttavia, risultano negativi a tutti i test allergometrici. Questa disproporzione tra percezione di allergia a beta-lattamici e reale conferma della stessa ha molte conseguenze dal punto di vista clinico, sociale, economico e relativo all'incremento delle resistenze antibiotiche. Pertanto, un processo di "delabelling" dell'allergia ai beta-lattamici deve essere sempre preso in considerazione utilizzando strategie basate sulla stratificazione del rischio. Diversi algoritmi di *delabelling* e questionari validati per stratificare il rischio sono proposti e suggeriti dalle società scientifiche internazionali.

La valutazione della plausibilità biologica della reazione riportata rappresenta un aspetto cruciale dell'anamnesi. Reazioni che si verificano dopo settimane o mesi di terapia con beta-lattamici sono difficilmente attribuibili a meccanismi IgE-mediate e richiedono una valutazione differenziale accurata (8). Similmente, sintomi gastrointestinali isolati, cefalea o malessere generale sono raramente correlati a reazioni allergiche genuine e potrebbero indicare intolleranze o effetti collaterali non immunologici.

##### 4.2 Dosaggio IgE specifiche

Sono disponibili in commercio degli assay per valutare la concentrazione di IgE specifiche sieriche verso derivati penicillinici (Penicilloyl G, Penicilloyl V) e alcuni beta-lattamici nativi (Amoxicillina, Ampicillina, Cefaclor). Tuttavia, l'utili-



Tabella 1

## Protocollo diagnostico per l'allergia ai beta-lattamici

Fase	Metodologia	Indicazioni	Limitazioni
Anamnesi	Intervista strutturata	Tutti i pazienti	Soggettività del paziente
Prick test e intradermo-reazioni	Estratti standardizzati	Sospetta allergia IgE-mediata	Possibili falsi negativi
Test di provocazione	Dosi crescenti orali	Test cutanei negativi	Richiede ambiente ospedaliero
Test in vitro	IgE specifiche	Controindicazioni ai test cutanei	Bassi valori predittivi positivo e negativo

tà di tale metodica nel percorso diagnostico delle sospette reazioni IgE mediate da beta-lattamici è alquanto scarsa, in quanto il test soffre di basso potere predittivo positivo e negativo, ed è paradossalmente in grado di evidenziare co-reattività clinicamente irrilevanti tra beta-lattamici (11, 12). Inoltre, le IgE specifiche per beta-lattamici tendono a ridursi nel tempo, fino a una riduzione di oltre l'80% della concentrazione dopo la reazione allergica (13); ciò rende ancor meno efficace tale metodica diagnostica, specialmente in pazienti per i quali la sospetta reazione allergica è avvenuta molto tempo prima della valutazione diagnostica.

### 4.3 Test cutanei

I test cutanei rappresentano uno step importante per la diagnosi di allergia IgE-mediata ai beta-lattamici, offrendo una metodologia standardizzata, rapida ed economicamente vantaggiosa (5, 9). Il protocollo standard prevede l'esecuzione di prick test seguiti, in caso di negatività, da test intradermici con concentrazioni crescenti di allergeni (5,

9). Vengono solitamente testati i determinanti maggiori (penicilloyl-polilisina, PPL) e una miscela di determinanti minori (MDM) delle penicilline, ed eventualmente i farmaci nativi (14).

L'interpretazione dei test cutanei richiede competenza specifica e attenzione ai dettagli tecnici. Un test positivo indica sensibilizzazione IgE-specifica ma non necessariamente correlazione clinica, mentre un test negativo ha un elevato valore predittivo negativo (attorno al 90-95%) per escludere allergia IgE-mediata (15, 16). È importante considerare che i test cutanei possono essere influenzati da fattori quali l'assunzione di antistaminici, corticosteroidi, o la presenza di dermatite atopica estesa.

### 4.4 Test di provocazione orale

Il test di provocazione orale (TPO) rappresenta il *gold standard* diagnostico per confermare o escludere l'allergia ai beta-lattamici, particolarmente nei casi in cui l'anamnesi è suggestiva ma i test cutanei sono negativi (17). Il TPO deve essere eseguito in ambiente ospedaliero con personale esperto e attrezzature per

la gestione di eventuali reazioni anafilattiche (17). Il protocollo prevede la somministrazione di dosi crescenti del farmaco sospetto, con monitoraggio continuo dei parametri vitali e della comparsa di sintomi (17).

L'interpretazione del TPO richiede la considerazione di diversi fattori, inclusi i sintomi manifestati, il timing di insorgenza e la risposta alla terapia. Un TPO negativo esclude con elevata probabilità l'allergia al farmaco testato, mentre un TPO positivo conferma la diagnosi di allergia e richiede l'implementazione di misure di prevenzione appropriate (17) (tabella 1).

## 5. Prevalenza di false reazioni ai beta-lattamici

La discrepanza tra allergia auto-riportata e allergia confermata rappresenta uno dei fenomeni più significativi nella gestione clinica dei pazienti con sospetta allergia ai beta-lattamici. Studi epidemiologici condotti in diversi contesti clinici hanno consistentemente dimostrato che fino a oltre il 90% dei pazienti con storia di allergia ai beta-lattamici non presenta evi-



denza di sensibilizzazione IgE-specifica quando sottoposto a valutazione allergologica appropriata (18-20).

### 5.1 Cause di false etichettature

Le cause sottostanti le false etichettature di allergia ai beta-lattamici sono molteplici e complesse. Una delle principali cause è rappresentata dall'errata interpretazione di effetti collaterali non immunologici come reazioni allergiche. Sintomi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea, che rappresentano effetti collaterali comuni dei beta-lattamici, vengono frequentemente interpretati come segni di allergia. Similmente, eruzioni cutanee virali che coincidono temporalmente con l'assunzione di antibiotici possono essere erroneamente attribuite al farmaco piuttosto che all'infezione sottostante (21).

Un altro fattore significativo è rappresentato dalla perdita di sensibilizzazione nel tempo (13). L'allergia IgE-mediata ai beta-lattamici tende a diminuire spontaneamente nel tempo, con una percentuale significativa di pazienti che perde la sensibilizzazione entro 5-10 anni dall'episodio iniziale (13). Tuttavia, l'etichettatura diagnostica di "allergia alla penicillina" tende a persistere indefinitamente nei record medici, creando una discrepanza crescente tra status allergico reale e percezione clinica.

La mancanza di documentazione accurata delle reazioni rappresenta un ulteriore elemento critico. Molte etichettature di allergia ai beta-lattamici derivano da episodi pediatrici scarsamente documentati o da segnalazioni di seconda mano, rendendo difficile la valutazione

retrospettiva della plausibilità biologica della reazione. Questa problematica è particolarmente rilevante, considerando che molte reazioni pediatriche attribuite agli antibiotici sono in realtà correlate alle infezioni virali concomitanti (21).

### 5.2 Impatto della formazione del personale sanitario

La formazione inadeguata del personale sanitario nella gestione delle reazioni avverse ai farmaci contribuisce significativamente alla perpetuazione di false etichettature (22-24). Studi hanno dimostrato che una percentuale elevata di medici e infermieri presenta lacune conoscitive riguardo alla distinzione tra reazioni allergiche e non allergiche, portando a *over-reporting* di presunte reazioni allergiche (22, 23). Inoltre, la tendenza culturale verso un approccio "precauzionale" porta spesso all'etichet-

tatura di pazienti come "allergici" anche in presenza di sintomi aspecifici o di dubbia correlazione temporale (22, 23).

### 5.3 Conseguenze dell'overdiagnosi di reazioni allergiche ai beta-lattamici

L'overdiagnosi di allergia ai beta-lattamici genera conseguenze multidimensionali che si estendono dal singolo paziente al sistema sanitario nel suo complesso, creando un circolo vizioso di prescrizioni subottimali, aumento dei costi sanitari ed emergenza di resistenze antimicrobiche. La Tabella 2 riassume le principali conseguenze dell'overdiagnosi di reazioni allergiche ai beta-lattamici.

### 5.4 Conseguenze cliniche individuali

A livello del singolo paziente, l'etichettatura inappropriata di allergia ai

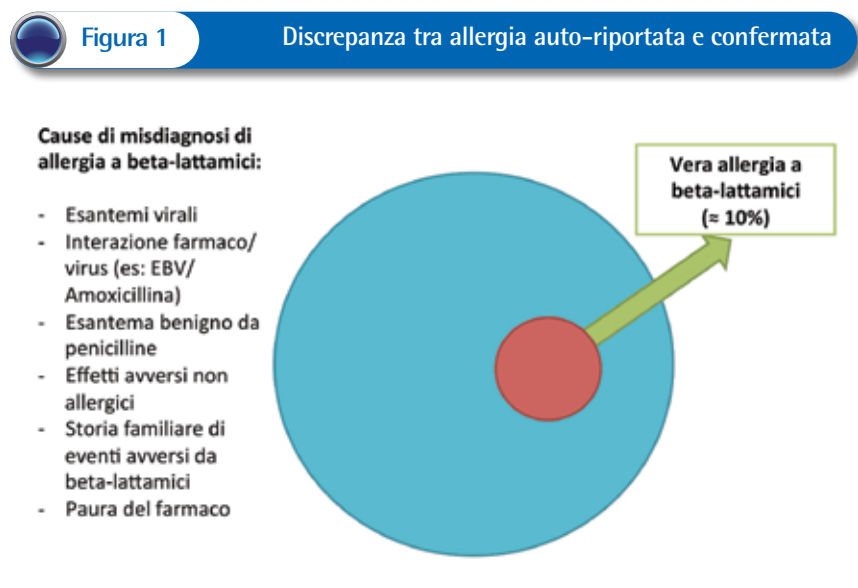




Tabella 2

## Conseguenze dell'overdiagnosi di allergia ai beta-lattamici

Ambito	Conseguenze	Impatto quantitativo
Clinico	Infezioni resistenti	+23% <i>C. difficile</i> , +14% MRSA
Economico	Aumento costi	+50-100% per episodio
Microbiologico	Resistenze	Aumentata prevalenza MDR
Sistemico	Pressione selettiva	Compromissione armamentario terapeutico

beta-lattamici comporta l'esclusione di questa classe di antibiotici dalle opzioni terapeutiche disponibili, costringendo i clinici a ricorrere ad antibiotici di seconda linea caratterizzati da spettri di attività più ristretti o più ampi, profili di sicurezza meno favorevoli e costi superiori (25). I pazienti etichettati come "allergici ai beta-lattamici" presentano un rischio significativamente aumentato di mortalità per concomitanti neoplasie ematologiche (26) (per utilizzo di inappropriate terapie antibiotiche per le complicanze delle malattie di base), d'infezioni causate sia da microrganismi suscettibili alle penicilline (come lo *Staphylococcus aureus* meticillino-suscettibile, MSSA) (27) che da microrganismi antibiotico-resistenti (in particolare il *Clostridium difficile*, lo *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente, MRSA, ed Enterococchi vancomicina-resistenti) (28-30), e di eventi avversi ad altre classi di antibiotici utilizzati alternativamente ai beta-lattamici (28).

Studi di coorte hanno dimostrato che pazienti con etichettatura di allergia alla penicillina presentano un aumento del 23% del rischio di infezioni da *C. difficile*, del 14% per infezioni da MRSA e del 30% per infezioni da Enterococchi

resistenti (26, 29). Questi dati riflettono la necessità di utilizzare antibiotici ad ampio spettro o con meccanismi d'azione differenti che alterano significativamente il microbiota intestinale e favoriscono la selezione di ceppi resistenti (26, 29).

### 6. Impatto economico

L'impatto economico dell'overdiagnosi di allergia ai beta-lattamici è sostanziale e multiforme. I costi diretti includono l'utilizzo di antibiotici più costosi, degenze ospedaliere prolungate dovute a infezioni resistenti e la necessità di monitoraggio aggiuntivo per farmaci con profili di tossicità meno favorevoli. Studi economici hanno stimato che l'etichettatura inappropriata di allergia alla penicillina comporta pressoché un raddoppio dei costi medi di trattamento per episodio infettivo (26, 31).

I costi indiretti sono altrettanto rilevanti, e includono la perdita di produttività dovuta a degenze prolungate, la necessità di test diagnostici aggiuntivi e le conseguenze a lungo termine delle infezioni resistenti (32). A livello di sistema sanitario, l'overdiagnosi di allergia ai beta-lattamici contribuisce significativa-

mente alla crisi delle resistenze antimicrobiche, con implicazioni economiche che si estendono ben oltre il singolo episodio di cura (32).

### 7. Resistenze antimicrobiche

L'uso inappropriato di antibiotici alternativi ai beta-lattamici rappresenta uno dei principali driver della resistenza antimicrobica (33). L'utilizzo di fluorochinoloni, glicopeptidi e antibiotici ad ampio spettro come alternative ai beta-lattamici contribuisce alla pressione selettiva che favorisce l'emergenza e la diffusione di ceppi resistenti (33). Questo fenomeno è particolarmente preoccupante in ambito ospedaliero, dove la concentrazione di pazienti immunocompromessi e la pressione antibiotica elevata creano condizioni ottimali per lo sviluppo di resistenze (33).

La relazione tra etichettatura di allergia ai beta-lattamici e resistenza antimicrobica è stata documentata in numerosi studi epidemiologici (34). Ospedali con prevalenze elevate di pazienti etichettati come allergici ai beta-lattamici mostrano tassi superiori di isolamento di microrganismi multiresistenti, creando un circolo vizioso che compromette





l'efficacia dell'armamentario terapeutico disponibile (34) e contribuisce alla pressione selettiva che favorisce l'emergenza e la diffusione di ceppi resistenti. Questo fenomeno è particolarmente preoccupante in ambito ospedaliero, dove la concentrazione di pazienti immunocompromessi e la pressione antibiotica elevata creano condizioni ottimali per lo sviluppo di resistenze.

### 8. Delabeling dell'allergia ai beta-lattamici

Il *delabelling* dell'allergia ai beta-lattamici rappresenta un approccio sistematico ed *evidence-based* per la rimozione di etichettature inappropriate di allergia, con l'obiettivo di ripristinare l'utilizzo sicuro ed efficace di questa classe di antibiotici (19, 23, 34). Il processo di *delabelling* non si limita alla semplice rimozione dell'etichetta allergica, ma comprende una valutazione completa del rischio, l'implementazione di strategie di *delabelling* appropriate e il monitoraggio a lungo termine dei risultati (19, 34).

#### 8.1 Principi del *delabelling*

Il *delabelling* si basa su principi fondamentali che guidano la pratica clinica verso un approccio razionale e sicuro. Il primo principio stabilisce che l'etichettatura di allergia ai beta-lattamici dovrebbe essere supportata da evidenze cliniche robuste, e non basarsi esclusivamente su anamnesi poco dettagliate o presunzioni (13, 34). Il secondo principio riconosce che l'allergia IgE-mediata ai beta-lattamici può attenuarsi nel tempo, giustificando la rivalutazione periodica dello status allergico (13). Il terzo

principio enfatizza l'importanza della stratificazione del rischio, riconoscendo che non tutti i pazienti con storia di allergia ai beta-lattamici presentano lo stesso livello di rischio per reazioni future (35). Il quarto principio stabilisce che il *delabelling* deve essere un processo graduale e personalizzato, adattato alle caratteristiche individuali del paziente e al contesto clinico specifico (35).

#### 8.2 Strategie di *delabelling*

Le strategie di *delabelling* possono essere classificate in base al livello di rischio del paziente e alle risorse disponibili (35). L'approccio "*direct oral challenge*" rappresenta la strategia più diretta per pazienti a basso rischio, consistendo nella somministrazione diretta di una dose

terapeutica di beta-lattamici sotto monitoraggio clinico (36). Questa strategia è appropriata per pazienti con storia di reazioni dubbie, reazioni remote nel tempo o reazioni chiaramente non allergiche (35, 36).

L'approccio "*graded oral challenge*" prevede la somministrazione di dosi crescenti del farmaco sospetto, ed è indicato per pazienti a rischio intermedio o quando esistono dubbi sulla natura della reazione precedente (35, 36). Questa strategia offre un maggiore margine di sicurezza permettendo l'identificazione precoce di eventuali reazioni avverse.

L'approccio "*skin test-guided delabelling*" integra i test cutanei nella valutazione del rischio, riservando il test di provocazione orale ai pazienti con test cutanei



Figura 2

Processo di *delabelling*





Tabella 3

PEN-FAST Score per la stratificazione del rischio

Parametro	Descrizione	Punteggio
P	Reazioni cutanee (Penicilin allergy)	1
E	Trattamento di emergenza	1
N	Ospedalizzazione necessaria	1
F	Reazione entro 5 anni	1
A	Anafilassi/reazioni cutanee severe	1
S	Reazioni sistemiche	1
T	Trattamento richiesto	1

Interpretazione: 0-2 punti = basso rischio; 3 punti = rischio intermedio; 4-5 punti = alto rischio

negativi (38). Questa strategia è particolarmente utile in contesti con alta prevalenza di allergia genuina o quando le risorse per il monitoraggio durante il test di provocazione sono limitate.

### 8.3 Implementazione pratica del *delabelling*

L'implementazione pratica del *delabelling* richiede lo sviluppo di protocolli standardizzati, la formazione del personale sanitario e la creazione di sistemi di monitoraggio appropriati (7, 16, 18). I protocolli di *delabelling* devono essere adattati alle caratteristiche specifiche dell'istituzione, considerando le risorse disponibili, le competenze del personale e le caratteristiche della popolazione di pazienti (7, 16, 18).

La formazione del personale sanitario rappresenta un elemento critico per il successo dei programmi di *delabelling* (23). Medici, infermieri e farmacisti devono essere adeguatamente formati per identificare candidati appropriati

al *delabelling*, eseguire le procedure in sicurezza e gestire eventuali reazioni avverse (23). La formazione deve includere aspetti teorici, pratici e la gestione delle emergenze (23).

In Figura 2 sono riportati i principali steps da tenere in considerazione nell'attuazione di un processo di *delabelling*.

### 9. Strumenti di stratificazione del rischio

La stratificazione del rischio rappresenta un elemento fondamentale del processo di *delabelling*, permettendo l'identificazione di pazienti candidati a strategie di *delabelling* a basso rischio e l'ottimizzazione dell'allocazione delle risorse sanitarie (34, 35). Gli strumenti di stratificazione del rischio integrano dati anamnestici, caratteristiche cliniche e, quando appropriato, risultati di test diagnostici per fornire una valutazione quantitativa del rischio di reazioni allergiche (34, 35).

### 9.1 Criteri di esclusione e inclusione

L'identificazione di criteri di esclusione e inclusione appropriati è fondamentale per garantire la sicurezza del processo di *delabelling* (34). I criteri di esclusione includono storia di reazioni anafilattiche severe, reazioni cutanee severe (sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica), reazioni che hanno richiesto terapia intensiva, e reazioni recenti (entro 1 anno) (34, 35). Altri criteri di esclusione includono gravidanza, allattamento, instabilità clinica e impossibilità di monitoraggio appropriato (34).

I criteri di inclusione per il *delabelling* includono storia di reazioni remote nel tempo (>5 anni), reazioni con sintomi aspecifici o non correlati temporalmente, reazioni pediatriche scarsamente documentate, e pazienti con necessità clinica di terapia con beta-lattamici (34, 35). La valutazione dei criteri deve essere effettuata da personale competente con esperienza nella gestione delle reazioni allergiche ai farmaci.



## 9.2 Questionari strutturati

Lo sviluppo di questionari strutturati facilita la raccolta sistematica di informazioni anamnestiche rilevanti e migliora la riproducibilità della valutazione del rischio. I questionari dovrebbero includere domande specifiche riguardo al farmaco sospetto, alla dose, alla via di somministrazione, al timing della reazione, ai sintomi manifestati e al trattamento ricevuto. Informazioni aggiuntive includono la presenza di fattori di rischio per anafilassi, l'uso concomitante di altri farmaci e la presenza di patologie sottostanti.

L'implementazione di questionari elettronici integrati nei sistemi informativi sanitari può facilitare la raccolta dati e l'identificazione automatica di candidati al *delabelling*. Questi sistemi possono includere algoritmi di supporto decisionale che guidano i clinici nella valutazione del rischio e nella selezione delle strategie di *delabelling* appropriate (35).

## 9.3 Score di rischio validati

Diversi *score* di rischio sono stati sviluppati e validati per la stratificazione dei pazienti con storia di allergia ai beta-lattamici. Il PEN-FAST score rappresenta uno degli strumenti più utilizzati e validati, basato su cinque parametri principali: presenza di reazioni cutanee (*Penicilin allergy*), necessità di trattamento di emergenza (*Emergency treatment*), reazioni che richiedono ospedalizzazione (*Necessitating hospitalization*), reazioni che si verificano entro 5 anni (*Five years or less*), e reazioni anafilattiche (*Anaphylaxis/severe cutaneous adverse reactions*) (39).

Il PEN-FAST score (Tabella 3) assegna punteggi specifici a ciascun parametro, con un punteggio totale che varia da 0 a 5 punti (39). Pazienti con punteggi bassi (0-2) sono considerati a basso rischio per allergia genuina ai beta-lattamici e candidati appropriati per strategie di *delabelling* dirette (34, 39). Pazienti con punteggi elevati (4-5) richiedono valutazioni allergologiche specialistiche prima del *delabelling* (34, 39).

## 10. Algoritmi di *delabelling*

L'implementazione di algoritmi di *delabelling* standardizzati rappresenta un approccio sistematico per la gestione sicura ed efficace dei pazienti con storia di allergia ai beta-lattamici. Gli algoritmi

integrano gli strumenti di stratificazione del rischio con protocolli specifici per ciascuna categoria di rischio, fornendo una guida strutturata per la pratica clinica.

## 10.1 Algoritmo per pazienti a basso rischio

I pazienti classificati come a basso rischio (PEN-FAST score 0-2) possono essere gestiti attraverso un approccio di *delabelling* semplificato che prevede il *challenge* diretto con beta-lattamici. Il protocollo inizia con la conferma dell'appropriatezza del *delabelling* attraverso la revisione dell'anamnesi e l'esclusione di controindicazioni. Successivamente, viene somministrata una dose

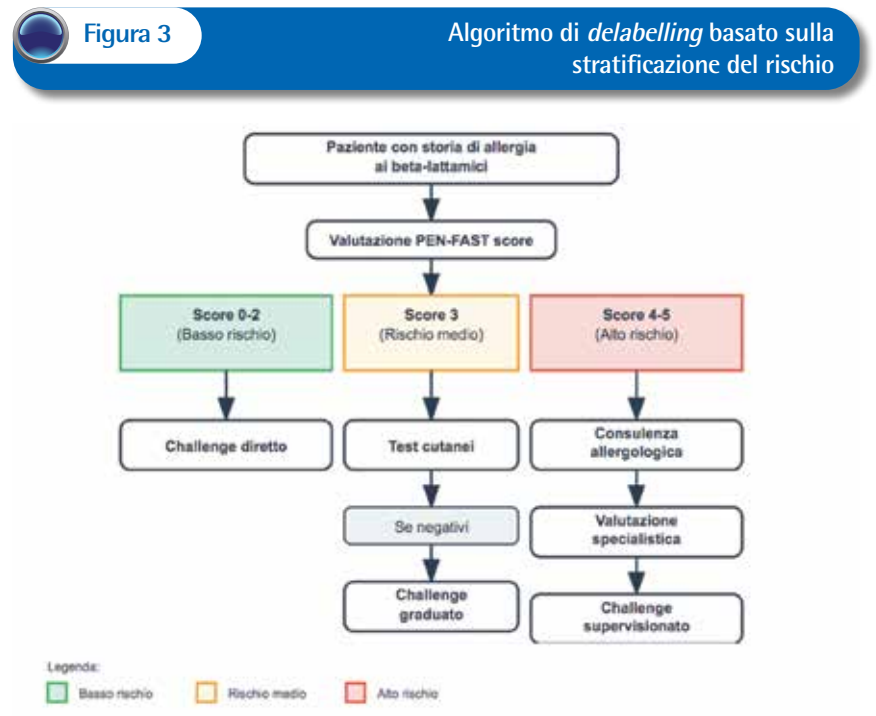




Tabella 4

Riassunto delle raccomandazioni per il *delabelling*

Raccomandazione	Livello di evidenza	Forza della raccomandazione
Utilizzare score di rischio validati	Moderato	Forte
Implementare algoritmi strutturati	Moderato	Forte
Formare il personale sanitario	Basso	Forte
Monitorare i risultati a lungo termine	Basso	Moderato
Integrare nei sistemi informativi	Basso	Moderato

terapeutica standard del beta-lattamico appropriato per l'indicazione clinica, sotto monitoraggio clinico per almeno 1 ora (35, 39).

Durante il *challenge*, il paziente deve essere monitorato per segni e sintomi di reazioni allergiche, inclusi parametri vitali, sintomi cutanei, respiratori e gastrointestinali. La presenza di attrezzature per la gestione dell'anafilassi e personale addestrato sono requisiti essenziali per la sicurezza del procedimento. In caso di assenza di reazioni durante il periodo di osservazione, il paziente può essere considerato "*delabelled*" e i beta-lattamici possono essere utilizzati secondo le indicazioni cliniche standard.

### 10.2 Algoritmo per pazienti a rischio intermedio

I pazienti a rischio intermedio (PEN-FAST score 3) richiedono un approccio più cauto che può includere test cutanei preliminari o *challenge* graduali (39). Il protocollo inizia con la valutazione della necessità di test cutanei, considerando la disponibilità di allergeni standardizzati e le competenze del personale. Se i test

cutanei sono disponibili e negativi, il paziente può procedere con un *challenge* orale graduato. (35)

Il *challenge* graduato prevede la somministrazione di dosi crescenti del farmaco sospetto, tipicamente iniziando con il 10% della dose terapeutica, seguito dal 90% rimanente dopo 30-60 minuti di osservazione. Questo approccio permette l'identificazione precoce di eventuali reazioni allergiche minimizzando l'esposizione al farmaco. Il monitoraggio deve essere continuo e il personale deve essere preparato per la gestione di reazioni anafilattiche.

### 10.3 Algoritmo per pazienti ad alto rischio

I pazienti ad alto rischio (PEN-FAST score 4-5) richiedono valutazione allergologica specialistica prima di qualsiasi tentativo di *delabelling* (39). Questi pazienti dovrebbero essere riferiti a centri specializzati con esperienza nella gestione delle allergie ai farmaci e dotati di attrezzature appropriate per test cutanei e *challenge* farmacologici. La valutazione specialistica include anamnesi dettagliata,

test cutanei con determinanti maggiori e minori, e possibilmente dosaggi di IgE specifiche (35).

Solo dopo esclusione di sensibilizzazione IgE-specifica attraverso test appropriati, questi pazienti possono essere considerati candidati al *delabelling*. Il *challenge* farmacologico deve essere effettuato in ambiente controllato con disponibilità immediata di terapie per l'anafilassi e possibilità di monitoraggio intensivo. Il protocollo può includere premedicazione con antistaminici e corticosteroidi per ridurre il rischio di reazioni non anafilattiche.

### 10.4 Monitoraggio e follow-up

Il monitoraggio a lungo termine dei pazienti sottoposti a *delabelling* è essenziale per valutare la sicurezza e l'efficacia del processo. Il follow-up dovrebbe includere documentazione di tutti gli utilizzi successivi di beta-lattamici, eventuali reazioni avverse e outcome clinici. Sistemi informativi integrati possono facilitare il tracking dei pazienti "*delabelled*" e l'identificazione di pattern di reazioni avverse.



La creazione di registri di *delabelling* può fornire dati preziosi per il miglioramento continuo dei protocolli e l'identificazione di fattori di rischio per fallimento del *delabelling*. Questi dati possono essere utilizzati per raffinare gli algoritmi di stratificazione del rischio e ottimizzare le strategie di *delabelling*.

La Figura 3 riassume una proposta di algoritmo di *delabelling* basato sulla stratificazione del rischio

## 11. Considerazioni speciali

Alcune popolazioni di pazienti richiedono considerazioni speciali nell'implementazione degli algoritmi di *delabelling*. I pazienti pediatrici presentano sfide particolari dovute alla maggiore prevalenza di false etichettature correlate a infezioni virali e alla difficoltà di ottenere anamnesi accurate. L'approccio pediatrico dovrebbe privilegiare strategie di *delabelling* a basso rischio con coinvolgimento dei genitori nel processo decisionale (40).

I pazienti anziani richiedono particolare attenzione per la presenza di comorbidità multiple e l'uso di politerapie che possono influenzare il rischio di reazioni avverse. L'approccio geriatrico dovrebbe considerare lo stato funzionale, la fragilità e l'aspettativa di vita nella selezione delle strategie di *delabelling*.

I pazienti critici rappresentano una popolazione particolare in cui il *delabelling* può essere necessario per ottimizzare la terapia antimicrobica. In questi casi, il *delabelling* deve essere bilanciato con la necessità di terapia antibiotica tempestiva ed efficace, richiedendo protocolli accelerati e monitoraggio intensivo.

## 12. Conclusioni

Il *delabelling* dell'allergia ai beta-lattamici rappresenta una strategia fondamentale per affrontare la crescente problematica dell'overdiagnosi di allergia antibiotica. La discrepanza tra allergia auto-riportata e allergia confermata, che supera il 90% dei casi, genera conseguenze cliniche, economiche e microbiologiche di notevole rilevanza. L'implementazione di programmi di *delabelling* strutturati, basati su strumenti di stratificazione del rischio validati e algoritmi *evidence-based*, può contribuire significativamente alla riduzione delle false etichettature allergiche e al miglioramento degli outcome clinici. In Tabella 4 sono riportate i livelli di evidenza e la forza delle raccomandazioni su diversi aspetti del *delabelling*. Il successo dei programmi di *delabelling* richiede un approccio multidisciplinare che coinvolga allergologi, infettivologi, farmacisti e tutto il personale sanitario.

La formazione continua, lo sviluppo di protocolli standardizzati e l'implementazione di sistemi di monitoraggio rappresentano elementi chiave per garantire la sicurezza e l'efficacia del processo.

Il futuro del *delabelling* si orienta verso approcci sempre più personalizzati, con l'integrazione di biomarcatori, test diagnostici innovativi e tecnologie digitali per l'identificazione e la gestione ottimale dei pazienti candidati. L'obiettivo finale è la creazione di un sistema sanitario in cui l'etichettatura di allergia ai beta-lattamici sia accurata, *evidence-based* e aggiornata dinamicamente in base alle evidenze cliniche.

L'implementazione sistematica del *delabelling* dell'allergia ai beta-lattamici rappresenta quindi non solo un imperativo clinico per migliorare la cura dei pazienti, ma anche una responsabilità sociale per preservare l'efficacia degli antibiotici per le generazioni future.



## Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali. L'uso degli antibiotici in Italia - Rapporto Nazionale anno 2022 - [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2444801/Rapporto\\_Antibiotici\\_2022.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2444801/Rapporto_Antibiotici_2022.pdf)
2. Macy E, Ho NJ. Multiple drug intolerance syndrome: prevalence, clinical characteristics, and management. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;108(2):88-93.
3. Lee CE, Zembower TR, Fotis MA, et al. The incidence of antimicrobial allergies in hospitalized patients: implications regarding prescribing patterns and emerging bacterial resistance. *Arch Intern Med.* 2000;160(18):2819-22.
4. Arnold A, Coventry LL, Foster MJ, et al. The Burden of Self-Reported Antibiotic Allergies in Health Care and How to Address It: A Systematic Review of the Evidence. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(10):3133-3145.
5. Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin Allergy. *N Engl J Med.* 2019;381(24):2338-





## Bibliografia

- 2351.
6. Macy E, Poon KY. Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: age and sex effects. *Am J Med.* 2009;122(8):778
7. Bhattacharya S. The facts about penicillin allergy: a review. *J Adv Pharm Technol Res.* 2010 Jan;1(1):11-7.
8. Romano A, Valluzzi RL, Caruso C, et al. Non-immediate Cutaneous Reactions to Beta-Lactams: Approach to Diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(4):23.
9. Khan DA, Banerji A, Blumenthal KG, et al. Drug allergy: A 2022 practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;150(6):1333-1393.
10. Caruso C, Valluzzi RL, Colantuono S, et al.  $\beta$ -Lactam Allergy and Cross-Reactivity: A Clinician's Guide to Selecting an Alternative Antibiotic. *J Asthma Allergy.* 2021;14:31-46.
11. Macy E, Goldberg B, Poon KY. Use of commercial anti-penicillin IgE fluorometric enzyme immunoassays to diagnose penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105(2):136-41.
12. Pipet A, Veyrac G, Wessel F, et al. A statement on cefazolin immediate hypersensitivity: data from a large database, and focus on the cross-reactivities. *Clin Exp Allergy.* 2011;41(11):1602-8.
13. Trubiano JA, Adkinson NF, Phillips EJ. Penicillin Allergy Is Not Necessarily Forever. *JAMA.* 2017;318(1):82-83.
14. Romano A, Viola M, Bousquet PJ, et al. A comparison of the performance of two penicillin reagent kits in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity. *Allergy.* 2007;62(1):53-8.
15. Richter AG, Wong G, Goddard S, et al. Retrospective case series analysis of penicillin allergy testing in a UK specialist regional allergy clinic. *J Clin Pathol.* 2011;64(11):1014-8.
16. Ali SB, Le TA, Ahmadie A, et al. The role of major and minor determinants in penicillin allergy testing: Time to revisit an old friend? *J Allergy Clin Immunol Glob.* 2023;2(4):100132.
17. Barbaud A, Garvey LH, Torres M, et al. EAACI/ENDA position paper on drug provocation testing. *Allergy.* 2024;79(3):565-579.
18. Zambonino MA, Corzo JL, Muñoz C, et al. Diagnostic evaluation of hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in a large population of children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(1):80-7.
19. Molina-Molina GJ, Garnica Velandia DR, Andrés-López B, et al. Delabelling beta-lactam allergy. *Front Pharmacol.* 2024;15:1423719.
20. Abrams EM, Wakeman A, Gerstner TV, et al. Prevalence of beta-lactam allergy: a retrospective chart review of drug allergy assessment in a predominantly pediatric population. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2016;12:59.
21. Ibia EO, Schwartz RH, Wiedermann BL. Antibiotic rashes in children: a survey in a private practice setting. *Arch Dermatol.* 2000;136(7):849-54.
22. Puchner TC Jr, Zacharisen MC. A survey of antibiotic prescribing and knowledge of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;88(1):24-9.
23. Trubiano JA, Beekmann SE, Worth LJ, et al. Improving Antimicrobial Stewardship by Antibiotic Allergy Delabeling: Evaluation of Knowledge, Attitude, and Practices Throughout the Emerging Infections Network. *Open Forum Infect Dis.* 2016;3(3):ofw153.
24. Prematta T, Shah S, Ishmael FT. Physician approaches to beta-lactam use in patients with penicillin hypersensitivity. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33(2):145-51.
25. Trubiano JA, Chen C, Cheng AC, et al. Antimicrobial allergy 'labels' drive inappropriate antimicrobial prescribing: lessons for stewardship. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(6):1715-22.
26. Huang KG, Cluzet V, Hamilton K, et al. The Impact of Reported Beta-Lactam Allergy in Hospitalized Patients With Hematologic Malignancies Requiring Antibiotics. *Clin Infect Dis.* 2018;67(1):27-33.
27. Kim SH, Kim KH, Kim HB, et al. Outcome of vancomycin treatment in patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(1):192-7.
28. MacFadden DR, LaDelfa A, Leen J, et al. Impact of Reported Beta-Lactam Allergy on Inpatient Outcomes: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2016;63(7):904-910.
29. Blumenthal KG, Lu N, Zhang Y, et al. Risk of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and *Clostridium difficile* in patients with a documented penicillin allergy: population based matched cohort study. *BMJ.* 2018;361:k2400.
30. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated



## Bibliografia

with penicillin "allergy" in hospitalized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(3):790-6.

31. Li M, Krishna MT, Razaq S, et al. A real-time prospective evaluation of clinical pharmaco-economic impact of diagnostic label of "penicillin allergy" in a UK teaching hospital. *J Clin Pathol.* 2014;67(12):1088-92.

32. Sobrino-García M, Muñoz-Bellido FJ, Moreno E, et al. A Comprehensive Prospective Study of the Costs Associated With Evaluation of B-Lactam Allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2021;31(1):52-57.

33. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Dis-

ases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(10):e51-77.

34. Stone CA Jr, Trubiano J, Coleman DT, et al. The challenge of de-labeling penicillin allergy. *Allergy.* 2020;75(2):273-288.

35. Doña I, Salas M, Moreno E, et al. An algorithm for the diagnosis of beta-lactam allergy, 2024 update. *Allergy.* 2025;80(2):633-637.

36. Tucker MH, Lomas CM, Ramchandrar N, et al. Amoxicillin challenge without penicillin skin testing in evaluation of penicillin allergy in a cohort of Marine recruits. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(3):813-815.

37. Bourke J, Pavlos R, James I, et al. Improving the Effectiveness of Penicillin Al-

lergy De-labeling. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(3):365-34.

38. Providencia R, Aali G, Zhu F, et al. Penicillin Allergy Testing and Delabeling for Patients Who Are Prescribed Penicillin: A Systematic Review for a World Health Organization Guideline. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2024;66(2):223-240.

39. Trubiano JA, Vogrin S, Chua KYL, et al. Development and Validation of a Penicillin Allergy Clinical Decision Rule. *JAMA Intern Med.* 2020;180(5):745-752.

40. Sáenz de Santa María R, Bogas G, Labella M, et al. Approach for delabeling beta-lactam allergy in children. *Front Allergy.* 2023;4:1298335.



 **Lofarma** 1945 

*Artemisia vulgaris*

## PRESENT AND FUTURE JUST IN ONE BREATH





# Ligandi allergenici e loro ruolo come immunomodulatori

Prof.ssa Karin Hoffmann-Sommergruber

*Istituto di fisiopatologia e ricerca sulle allergie,  
Centro di fisiopatologia,  
infettivologia e immunologia,  
Università di Medicina di Vienna,  
Vienna, Austria*

## 1. Introduzione

Negli ultimi 30 anni sono stati identificati e studiati approfonditamente numerosi allergeni e le nostre conoscenze sulle loro caratteristiche biochimiche, sui determinanti strutturali e sull'interazione con il sistema immunitario si sono notevolmente ampliate (1).

Tuttavia, esistono ancora delle lacune nelle nostre conoscenze su come proteine innocue (non tossiche) possano indurre una sensibilizzazione allergica in individui atopici e quindi causare sintomi che vanno da lievi a condizioni potenzialmente letali.

Sebbene la diagnosi *in vitro* basata sugli allergeni consenta un trattamento specifico per il paziente e raccomandazioni personalizzate, i dettagli del meccanismo alla base dello sviluppo della sensibilizzazione allergica sono ancora sconosciuti.

Fattori quali una barriera epiteliale compromessa, i ligandi allergenici e l'esposizione a piccole molecole presenti nelle fonti allergeniche possono contribuire al processo di sensibilizzazione allergica a causa della loro attività immunogenica. I lipidi, i flavonoidi glicosilati e i loro derivati, gli steroidi, gli acidi grassi e le citochinine sono considerati tipiche piccole

molecole. Alcuni di essi possono interagire direttamente con la proteina allergenica come ligandi, mentre altri possono co-localizzarsi nella matrice, come una matrice pollinica complessa o una matrice alimentare, o in campioni di polvere, rispettivamente.

Nel 2017, nel database AllFam ([www.meduniwien.ac.at/allfam](http://www.meduniwien.ac.at/allfam)) erano elencati 1042 allergeni appartenenti a 151 famiglie proteiche. Di questi, 831 allergeni sono ufficialmente riconosciuti dal database di nomenclatura degli allergeni dell'OMS/IUIS ([www.allergen.org](http://www.allergen.org)).

Tuttavia, solo un sottogruppo di queste proteine allergeniche ospita ligandi. Questi ligandi svolgono un ruolo nell'attività allergenica, sia partecipando direttamente all'attivazione dei recettori delle cellule immunitarie, sia influenzando le caratteristiche fisico-chimiche dell'allergene, come la resistenza alla degradazione enzimatica, l'alterazione della stabilità termica e i cambiamenti locali nella conformazione della proteina, rilevanti per l'interazione con gli anticorpi IgE specifici preformati (2, 3). In questa revisione vengono presentate le seguenti famiglie di proteine: lipocaline, proteine di trasferimento lipidico non specifiche, proteine

di tipo C2 di Niemann-Pick, proteine PR-10, albumine sieriche e viene discusso l'impatto delle piccole molecole e/o dei ligandi sulla risposta immunitaria allergica.

## 2. Lipocaline

I membri di questa famiglia proteica sono proteine extracellulari che legano i ligandi con una serie di funzioni biologiche diverse. Finora, le lipocaline sono considerate importanti per il trasporto dei nutrienti, il controllo della regolazione cellulare e il trasporto dei feromoni. Queste proteine sono state identificate nei mammiferi, negli artropodi, nelle piante e nei batteri.

Queste piccole proteine (18-40 kDa) condividono una struttura altamente conservata, mentre la loro similarità di sequenza tra omologhi è piuttosto bassa. Tipicamente, le lipocaline sono composte da un barile  $\beta$  centrale costituito da otto filamenti  $\beta$  antiparalleli. Questa formazione racchiude un calice centrale e un' $\alpha$ -elica. Il calice centrale ospita principalmente sostanze idrofobiche come vitamine, acidi grassi e lipidi.

Le lipocaline funzionano come proteine di trasporto extracellulari di molecole



## RIASSUNTO

## Parole chiave

- proteine di trasferimento lipidico non specifiche • allergeni • proteine PR-10
- lipocaline • proteine NPC2 • albumine sieriche • ligandi max

Le nostre conoscenze sulle malattie allergiche e sugli allergeni sono notevolmente aumentate negli ultimi anni. L'applicazione di metodi molecolari ha contribuito a identificare e caratterizzare queste proteine e ad assegnarle a famiglie proteiche in base alle loro funzioni strutturali e fisiologiche. Negli ultimi anni sono aumentate le prove che anche la matrice della fonte allergenica, in particolare le piccole molecole con attività farmacologica e i ligandi proteici, può contribuire alla sensibilizzazione allergica.

Un numero considerevole di allergeni presenta una cavità idrofobica in grado di legarsi ai ligandi in modo altamente specifico o piuttosto promiscuo. In base alle loro funzioni biologiche, i ligandi possono essere assegnati a una serie di sostanze chimiche diverse, tra cui acidi grassi, lipidi, lipopeptidi, fosfolipidi, retinoli, steroidi, vitamine e sostanze odorose.

Per alcuni ligandi è stata descritta la loro attività immunogenica nel guidare o sostenere una risposta immunitaria di tipo Th2, mentre per altri non sono ancora disponibili informazioni.

Pertanto, questa revisione fornisce una panoramica dell'interazione allergene-ligando e del suo impatto sulla risposta immunitaria allergica delle seguenti famiglie proteiche: lipocaline, proteine di tipo C2 di Niemann-Pick, proteine di trasferimento lipidico non specifiche, proteine PR-10 e albumine sieriche.

idrofobiche meno solubili. Sebbene sia stata descritta una serie di ligandi, come retinolo, steroidi, lipidi, feromoni e sostanze odorose, finora sono stati descritti solo pochi ligandi naturali, siderofori per l'allergene del latte vaccino Bos d 5 e oleamide per l'allergene equino Equ c 1.

Le lipocaline rappresentano il gruppo più numeroso di allergeni del pelo dei mammiferi, come Can f 1, Can f 2, Can f 4 e Can f 6 del cane, Fel d 4 e Fel d 7 del gatto, Bos d 2 del bovino e Mus m 1 del topo, che causano prevalentemente sintomi respiratori (4).

La capacità sensibilizzante delle lipocaline è generalmente considerata piuttosto bassa e l'immunoreattività di queste proteine può essere attribuita ai diversi ligandi che vengono trasportati nella cavità della proteina.

In un recente studio condotto da Jansen-Weets e colleghi, è stata eseguita l'analisi strutturale di Cav p 1, il principale allergene della cavia (4). Inoltre, è stato condotto uno studio comparativo sul legame dei ligandi di diverse lipocaline dei mammiferi. Sebbene le diverse lipocaline condividano solo basse somiglianze di sequenza, hanno profili di legame dei ligandi simili, come dimostrato per le lipocaline Ory c 2 (coniglio) e Cav p 1 (cavia). Entrambe le proteine legavano preferenzialmente alcoli grassi a catena corta e l'isoprenoide farnesolo. Gli autori hanno sottolineato che per questa interazione dei ligandi sono rilevanti solo pochi residui amminoacidici.

Tra i ligandi testati, il farnesolo è stato identificato come un ligando altamente promiscuo. Il farnesolo è già noto come allergene da contatto e deve essere dichia-

rato come ingrediente dei cosmetici. È noto che il farnesolo può attivare indirettamente le cellule T attraverso il legame con CD1a. Inoltre, anche gli alcoli grassi e gli acidi grassi con una catena carboniosa di 9-14 residui, come l'1-dodecanolo e l'acido tetradecanoico, sono ligandi per Cav p 1 e Ory c 2. Questi composti sono anche tipicamente utilizzati nei prodotti farmaceutici e cosmetici, per migliorare la permeabilità cutanea e il rilascio dei farmaci. Se questo effetto indichi anche un aumento del processo di sensibilizzazione allergica necessita di ulteriori indagini (4).

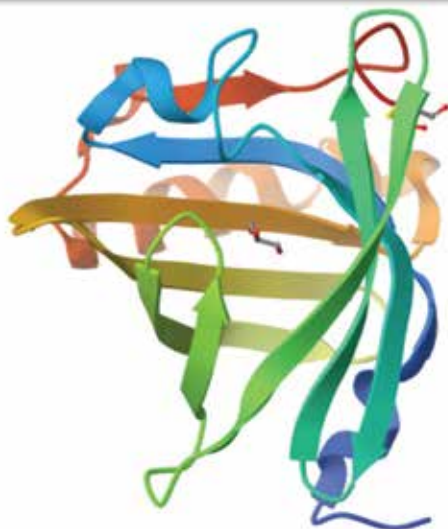
Come menzionato sopra, Bos d 5, la  $\beta$ -lattoglobulina, è la principale proteina del siero di latte vaccino e presenta un'elevata reattività crociata con le  $\beta$ -lattoglobuline di altri ruminanti. Studi recenti indicano che Bos d 5 si lega al ferro tramite flavonoidi, formando un complesso metallo-sideroforo (5). Ciò indica a sua volta un'attività immunosoppressiva e potrebbe richiedere ulteriori approfondimenti.

Un altro sottogruppo di lipocaline comprende le proteine citoplasmatiche che legano gli acidi grassi. Gli allergeni minori di questo sottogruppo sono Der f



Figura 1

Struttura rappresentativa della lipocalina, Can f 2, dal cane



pdb: 3L4R | pdb\_0000314r

13, Der p 13 e Blo t 13. Per a 4 e Bla g 4 sono stati identificati rispettivamente nello scarafaggio americano e nello scarafaggio tedesco ([www.meduniwien.ac.at/allfam](http://www.meduniwien.ac.at/allfam)). Per Bla g 4 e Per a 4 è stata eseguita un'analisi strutturale dettagliata e sono stati identificati i siti di legame putativi utilizzando l'ormone giovanile III (10-epoxy-methylfarnesoate) come ligando naturale (6).

### 3. Proteina Niemann-Pick di tipo C2 (NPC2)

I membri della famiglia delle proteine Nieman-Pick di tipo C2 (NPC2) sono piccoli (14-15 kDa) e condividono una piega simile all'immunoglobulina costituita da due foglietti  $\beta$  antiparalleli collegati da tre ponti disolfuro. Questa struttura fornisce un'ampia cavità inter-

na in grado di legare una vasta gamma di diversi tipi di ligandi. Questo dominio di legame del ligando è anche chiamato dominio di riconoscimento dei lipidi correlato a MD-2 (dominio ML).

Un'altra caratteristica comune a queste proteine è la loro stabilità al trattamento termico. Queste proteine sono espresse in modo ubiquitario nelle piante, nei funghi, negli animali e anche nell'uomo. Le proteine allergeniche più rilevanti della famiglia NPC2 sono presenti negli acari, come Der p 2 dell'acaro della polvere domestica e Der f 2 dell'acaro delle derrate (*Dermatophagoides farinae*), rispettivamente. Inoltre, Der f 22 e Der f 35 sono state identificate come proteine NPC2 in *D. farinae*. Da allora, sono state identificate una serie di proteine allergeniche NPC2 da altre specie di

acari, come Blo t 2 da *Blomia tropicalis*, Eur m 2 *Euroglyphus maynei*, Gly d 2 da *Glycyphagus domesticus*, Lep d 2 da *Lepidoglyphus destructor* e Tyr p 2 da *Tyrophagus putrescentiae* ([www.allergen.org](http://www.allergen.org)).

Più recentemente, anche la Can f 7, identificata nei cani, è stata designata come proteina secretoria epididimale E1 (7). Parallelamente, è stato individuato un allergene omologo nel gatto (8).

In una serie di proteine NPC2 di origine animale è stato dimostrato il legame con il colesterolo (8) e successivamente anche per Der p 2 (9). Inoltre, negli esseri umani, NPC2 è stata identificata come proteina secretoria nell'epididimo e rilevata in fluidi secretori come il plasma e il latte (10). Come ligandi sono stati suggeriti diversi tipi di steroli.

Il legame dell'LPS è stato dimostrato per le strutture MD-2 umane e Der p 2, che a sua volta porta all'interazione con il recettore Toll-like 4 (TLR4) (11). A seguito di questa interazione, la segnalazione del TLR4 può innescare l'attivazione della via NF- $\kappa$ B e la produzione di citochine correlate (12). Tuttavia, il ruolo biologico distinto delle proteine NPC2 nei rispettivi organismi non è ancora del tutto chiaro. Molto probabilmente, il legame con le regioni idrofobiche delle proteine nella cavità interna potrebbe essere una funzione generale, consentendo così alla parte idrofobica di una serie di ligandi diversi di interagire con i solventi.

Per quanto riguarda le analisi strutturali basate sui cristalli, finora sono stati pubblicati solo i dati relativi a Der p 2 con frammenti di IgG e IgE. Tuttavia, non sono ancora disponibili informazioni sul se e in che modo i potenziali ligandi





possano influire sul riconoscimento degli anticorpi nel contesto di una risposta immunitaria.

#### 4. Proteine di trasferimento lipidico non specifiche (nsLTP)

Le proteine di trasferimento lipidico non specifiche (nsLTP) sono espresse in modo ubiquitario in vari organi vegetali delle Angiosperme. È stato riportato che queste piccole proteine basiche svolgono un ruolo in diverse funzioni biologiche come il metabolismo della parete cellulare, l'impollinazione, lo sviluppo dei semi e la difesa delle piante contro i patogeni (13). Sebbene queste proteine siano espresse in modo costitutivo in base allo stadio di sviluppo della pianta, la loro espressione è sovraregolata in caso di attacco da parte di batteri o funghi patogeni. Pertanto, queste proteine sono anche assegnate al gruppo 14 delle proteine correlate alla patogenesi delle piante (PR-14) (14). La funzione principale di queste proteine è il trasporto di ligandi lipofili ospitati nella cavità della proteina attraverso le membrane.

Un numero considerevole di nsLTP vegetali è stato identificato come allergeni alimentari e inalanti rilevanti. Pru p 3, la nsLTP della pesca, è un importante allergene alimentare che induce sintomi gravi nei pazienti allergici. Successivamente, sono state identificate nsLTP allergeniche provenienti da frutti della famiglia delle Rosaceae, come Mal d 3 dalla mela, Fra a 3 dalla fragola, Pru ar 3 dall'albicocca e Can s 3 dalla cannabis (15). Successivamente, sono state identificate nsLTP allergeniche provenienti da varie fonti alimentari vegetali. Ad esempio, sono

stati identificati allergeni nsLTP nelle arachidi, negli anacardi e nella frutta a guscio, nel mais, nelle carote, nei pomodori, nei limoni e nelle arance (15, 16).

Inoltre, sono state identificate nsLTP allergeniche nel polline, come Pla a 3 dal polline di platano, Art v 3 dall'artemisia e Ole e 7 dal polline di olivo (15).

Le proteine di trasferimento dei lipidi non specifiche sono codificate da una famiglia multigenica e possono essere ulteriormente raggruppate in nsLTP di tipo 1 (90 residui amminoacidici; allergeni principali) e nsLTP di tipo 2 (70 residui amminoacidici, allergeni minori) e gruppi aggiuntivi C, -K (17). Finora, le nsLTP sono state espresse in una vasta gamma di piante terrestri, ma anche in felci, gimnosperme, lycopodi, muschi e alghe verdi. Tuttavia, le nsLTP allergeniche sono state identificate solo nei tipi 1 e 2, rispettivamente.

Le proteine di trasferimento lipidico non specifiche appartengono alla superfamiglia delle prolamine, condividono una struttura caratteristica contenente 8 motivi cisteinici conservati che formano 4 ponti disolfuro e costituiscono la struttura portante di quattro o cinque  $\alpha$ -eliche. La cavità idrofobica a forma di tunnel che ne risulta può ospitare una serie di strutture lipidiche diverse. La robusta struttura comune di queste proteine le rende altamente resistenti al trattamento termico e alla digestione enzimatica. Numerose strutture di nsLTP sono state risolte mediante cristallizzazione o spettroscopia NMR, fornendo così un'analisi dettagliata delle aree esposte in superficie rilevanti per il legame delle IgE (15).

Inoltre, sono stati identificati diversi

ligandi lipidici per le nsLTP, tra cui fosfolipidi, acidi grassi, steroli e prostaglandina B2, fornendo la prova dell'elevata plasticità della cavità interna. In seguito all'interazione con il ligando, la resistenza della proteina al trattamento termico è aumentata. Inoltre, al legame del ligando, le aree superficiali esposte locali della nsLTP della noce, Jug r 3, hanno subito lievi cambiamenti conformazionali, determinando un aumento dell'attività di legame delle IgE rispetto alla proteina apo non legata. Questo aumento del legame delle IgE dovuto all'interazione del

**Figura 2**  
Struttura rappresentativa di NPC2, Der p 2, dall'acaro della polvere domestica

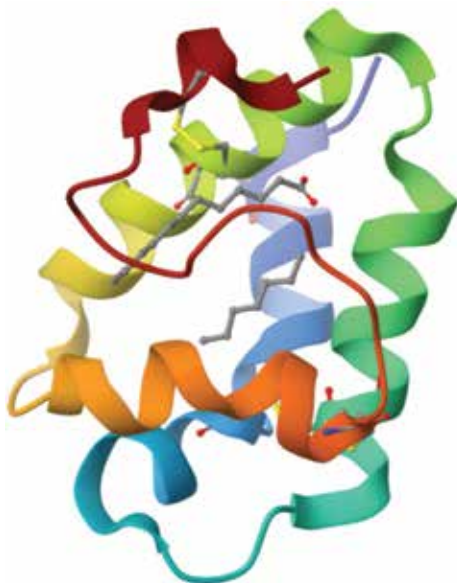


*pdb: 1A9V | pdb\_00001a9v*



Figura 3

Struttura rappresentativa di nsLTP, Pru p 3, da pesca



2ALG | pdb\_00002alg

ligando è stato osservato anche in Pru p 3, Mal d 3 (mela) e Cor a 8 (nocciola) (18-20).

Sebbene siano stati testati *in vitro* numerosi ligandi, finora è stato identificato solo un ligando naturale di Pru p 3 proveniente dalla pesca, l'alcaloide camptotecina associato alla fitosfingosina (21, 22). I primi esperimenti hanno dimostrato che questo ligando lipidico induceva una risposta immunitaria attraverso vie di segnalazione rilevanti per l'immunità innata e innescava una risposta allergica. Ulteriori esperimenti hanno anche fornito informazioni su come il complesso allergene-ligando possa attraversare la barriera epiteliale e contribuire a indurre la sensibilizzazione allergica tramite la presentazione del complesso

lipidico nsLTP alle cellule iNKT da parte del CD1d, che promuove la differenziazione delle Tfh2 (1).

### 5. Proteine PR-10

La funzione biologica delle proteine correlate alla patogenesi è quella di conferire resistenza alle piante contro gli attacchi dei patogeni e lo stress ambientale. In base alle loro diverse funzioni, sono suddivise in 14 gruppi (23).

Numerosi allergeni pollinici e alimentari sono stati assegnati al gruppo 10 delle proteine correlate alla patogenesi delle piante (proteine PR-10).

I membri di questa famiglia proteica condividono una struttura proteica comune, chiamata superfamiglia Bet v 1-like in riferimento alla prima struttura determi-

nata del principale allergene del polline di betulla, Bet v 1 (24).

Queste proteine condividono il 45% di identità di sequenza e una struttura proteica conservata, costituita da sette foglietti  $\beta$  antiparalleli e due  $\alpha$ -eliche, formando così una cavità di legame del ligando. Un membro rappresentativo di questa famiglia di proteine è Bet v 1, il principale allergene del polline di betulla (25). È altamente cross-reattivo con proteine correlate provenienti dal polline di ontano (Aln g 1), nocciolo (Cor a 1) e quercia (Que a 1). Inoltre, la sensibilizzazione a questi allergeni del polline può indurre reazioni allergiche alimentari quando si consumano una serie di frutta, noci e verdure contenenti allergeni come Mal d 1 nella mela e Pru p 1 nella pesca, Ara h 8 nell'arachide e Dau c 1 nella carota. Le proteine di questa famiglia condividono una struttura altamente conservata, mentre le somiglianze di sequenza seguono la relazione filogenetica.

Come sopra menzionato, il ripiegamento Bet v 1 genera una cavità che può ospitare una serie di diversi ligandi idrofobici: flavonoidi, catechina, epicatechina, naringenina, acido caffeico e citochinine (26, 27). Questi dati *in vitro* indicano che il legame con la cavità non è altamente specifico e che può ospitare una serie di ligandi diversi, come accennato. Poiché queste proteine sono espresse in diversi tessuti vegetali e svolgono diverse funzioni fisiologiche, come contribuire al processo di germinazione, alla fioritura e alla formazione dei pigmenti, alla difesa contro i patogeni, è necessario/funzionale ospitare una serie di ligandi diversi.

I dati *in vitro* hanno dimostrato che il



legame dei ligandi delle proteine PR-10 contribuisce ad aumentare la stabilità e la resistenza alla digestione enzimatica. Inoltre, la struttura complessiva stabilizzata supporta anche la potenziale interazione con anticorpi specifici preformati (28). In un altro studio, il legame della fosfatidilcolina con Api g 1, Cor a 1, Mal d 1 e Pru p 1 ha indotto cambiamenti conformazionali della proteina, ma senza aumentare la capacità di legame delle IgE.

Finora è stato identificato un ligando naturale specifico per Bet v 1.0101, un derivato glicosilato del flavonoide, la quercetina-3-O-sophoroside, che sembra essere specifico per l'isoforma. Anche per Cor a 1.0401 è stato determinato il quercetina-3-O-(2-O-β-D-glucopiranosil)-β-D-galattopiranoside (29, 30), mentre per altri membri di questa famiglia di proteine i loro ligandi naturali sono ancora sconosciuti.

Recentemente, Soh e colleghi hanno identificato i fitoprostani E1 derivati dal polline come ligandi Bet v 1. Rispetto al Bet v 1 senza ligando, l'allergene del polline di betulla con ligando ha mostrato una maggiore resistenza proteolitica, quando testato in saggi di degradazione endolisomiale. Oltre all'attività inibitoria della catepsina, il ligando ha fornito una stabilità prolungata di Bet v 1 (28). È interessante notare che il fitoprostano E1 è correlato alle prostaglandine dei mammiferi e quindi ha un'attività di sbilanciamento Th2, che indica un'attività immunogenica del ligando stesso.

In sintesi, le proteine PR-10 possono interagire con un'ampia gamma di ligandi diversi. In seguito all'interazione con il ligando, vengono rilevati cambiamen-

ti conformazionali locali delle proteine PR10, che possono influenzare l'interazione con gli anticorpi. Sebbene l'interazione con i ligandi contribuisca alla stabilità della proteina e alla resistenza alla digestione enzimatica, finora non è stato osservato alcun aumento dell'attività di legame delle IgE dovuto all'interazione con il ligando.

## 6. Albumine sieriche

Le albumine sieriche sono grandi proteine globulari (66-69 kDa) espresse negli uccelli e nei mammiferi (1). Queste proteine sono presenti nel latte, nella saliva, nel pelo e nella carne e sono più abbondanti nel sangue. Sono sintetizzate nel fegato e la loro funzione principale è legata alla re-

golazione della pressione osmotica colloidale. La funzione principale delle albumine sieriche è quella di trasportare una serie di metaboliti, nutrienti e farmaci.

Le albumine sieriche dei mammiferi condividono un'elevata similarità di sequenza. Ad esempio, l'albumina sierica umana e Fel d 2, l'albumina sierica del gatto, condividono l'82% di identità di sequenza (1).

La struttura di queste proteine globulari è determinata da una struttura α-elicoideale stabilizzata da diversi ponti disolfuro ed è composta da 3 domini. Indagini strutturali dettagliate hanno dimostrato che molti ligandi possono legarsi simultaneamente (3, 5). Le proteine sono termolabili; pertanto, la loro attività allergenica



Figura 4

Struttura rappresentativa della proteina PR-10, Bet v 1, dal polline di betulla

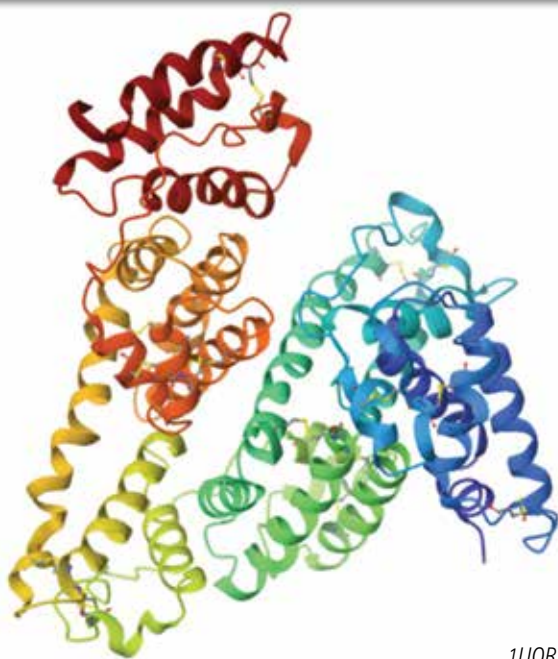


pdb: 1FM4 | pdb\_00001fm4



Figura 5

Struttura rappresentativa dell'albumina sierica, albumina sierica umana



1UOR | pdb\_00001uor

si riduce notevolmente con la denaturazione termica.

Importanti albumine sieriche allergeniche sono state identificate nei mammiferi e negli uccelli. Sebbene le albumine sieriche del gatto (Fel d 2) e del cane (Can f 3) condividano l'83% di identità di sequenza con l'albumina sierica umana, esse rappresentano allergeni respiratori rilevanti. Albumine sieriche allergeniche sono state identificate come allergeni respiratori cross-reattivi anche nel cavallo (Equ c 3) e nella cavia (Cav p 4).

L'albumina sierica aviaria, Gal d 5, presente nel tuorlo d'uovo, è un potente allergene alimentare che può anche con-

tribuire alla sindrome da piume di uccelli e uova (*bird-feather-egg syndrome*).

Bos d 6, l'albumina sierica della mucca, può indurre sintomi allergici attraverso l'ingestione di latte e carne e l'inalazione di particelle di peli, rispettivamente. Sebbene Bos d 6 sia un allergene respiratorio minore, è un allergene importante negli alimenti, quando si consuma carne di manzo cruda. Nel maiale, l'albumina sierica, Sus s 1, rappresenta un altro allergene alimentare nella carne. Inoltre, numerose albumine sieriche di altri animali sono risultate positive al legame con le spIgE, come quelle di pecora, capra, coniglio, topo, ratto e piccione, ma questi

allergeni non sono stati ancora ufficialmente classificati come tali.

Sebbene la funzione principale delle albumine sieriche sia quella di legare e trasportare i ligandi, non è ancora chiaro se alcuni di questi ligandi abbiano un'attività immunogenica e contribuiscano quindi a una risposta immunitaria allergica.

## 7. Conclusioni

Nel passato recente, la nostra comprensione degli allergeni, per quanto riguarda la loro funzione biologica e la loro rilevanza nell'indurre una risposta allergica in individui geneticamente predisposti, è notevolmente aumentata. Sulla base di queste conoscenze, i pazienti possono beneficiare di diagnosi personalizzate e raccomandazioni correlate su come gestire la loro vita quotidiana e possono ricevere terapie mirate per ridurre il peso delle malattie allergiche.

Sebbene i risultati ottenuti in precedenza siano stati integrati nella routine medica quotidiana, esistono ancora delle lacune nelle nostre conoscenze su come un numero selezionato di proteine possa indurre una risposta immunitaria allergica. È ovvio che queste proteine non appaiono come singoli componenti e che l'esposizione avviene insieme a una matrice costituita da una serie di composti diversi e, in alcuni casi, questi allergeni interagiscono direttamente con piccole molecole.

Grazie ad approcci fisico-chimici dettagliati, sono state ottenute strutture raffinate delle molecole allergeniche che consentono di studiare come l'interazione proteina-proteina e l'interazione proteina-piccola molecola possano influenzare



la stabilità delle proteine e alterare l'accessibilità degli epitopi, il che può portare a un aumento o una diminuzione della capacità di legame degli anticorpi IgE. Inoltre, il legame del ligando può anche avere un impatto sulla stabilità complessiva delle proteine contro la degradazione enzimatica, termica e lisosomiale, che a sua volta modifica l'allergenicità complessiva di queste proteine. Per quanto riguarda la potenziale immunogenicità dei ligandi, è stato dimostrato che alcuni composti, come i lipidi, possono attivare le cellule iNKT e, a loro volta, attivare un ambiente citochinico che innesci una risposta immunitaria dominante Th2. Inoltre, i ligandi lipidici batterici possono attivare le vie correlate a TLR2 e TLR4, contribuendo all'infiammazione allergica, come è sta-

to dimostrato per Fel d 1 e Der p 2.

Per le proteine della famiglia nsLTP e PR10 è stato dimostrato che, al legame del ligando, la stabilità della proteina aumentava e quindi la capacità di legame delle IgE persisteva. Per le proteine nsLTP, il legame del ligando aumentava addirittura l'attività di legame delle IgE rispetto alla forma apo. Finora, solo i composti glicosilati della quercetina sono stati identificati come ligandi naturali rispettivamente per Bet v 1 e Cor a 1. Per Pru p 3 è stato identificato un derivato della campotecina-fitosfingosina come ligando naturale con attività immunogenica.

Per le albumine sieriche sono stati identificati come potenziali ligandi una serie di metaboliti e nutrienti, mentre per le proteine NPC2 i ligandi noti sono finora principalmente steroli.

Per le lipocaline, sono stati descritti come ligandi il retinolo, gli steroidi, i lipidi, i feromoni e gli odoranti. Per quanto riguarda l'attività immunogenica, sono stati identificati solo siderofori per l'allergene del latte vaccino Bos d 5. In conclusione, è evidente che un numero considerevole di allergeni ha un'attività di legame con i ligandi. La maggior parte dei ligandi sono lipidi e loro derivati. Alcuni di questi ligandi sono stati identificati come promotori o potenziatori delle risposte immunitarie infiammatorie. Pertanto, i futuri studi sugli allergeni dovrebbero includere sia l'analisi strutturale e fisiologica dettagliata delle proteine allergeniche, sia l'interazione con i ligandi e il loro contributo alla sensibilizzazione allergica e alla fase effettrice.



## Bibliografia

1. Dramburg S, Hilger C, Santos AF, et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide 2.0. *Pediatr Allergy Immunol* 34 Suppl 28 (2023) e13854, doi:10.1111/pai.13854.
2. Bublin M, Eiwegger T, Breiteneder H. Do lipids influence the allergic sensitization process? *J Allergy Clin Immunol* 134 (2014) 521-9, doi:10.1016/j.jaci.2014.04.015.
3. Chruszcz M, Chew FT, Hoffmann-Sommergruber K, et al. Allergens and their associated small molecule ligands-their dual role in sensitization. *Allergy* 76 (2021) 2367-2382, doi:10.1111/all.14861.
4. Janssen-Weets B, Kerff F, Swiontek K, et al. Mammalian derived lipocalin and secretoglobins respiratory allergens strongly bind ligands with potentially immune modulating properties. *Front Allergy* 3 (2022) 958711, doi:10.3389/falgy.2022.958711.
5. Khatri K, A O'Malley, C Linn, et al. Role of Small Molecule Ligands in IgE-Mediated Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 23 (2023) 497-508, doi:10.1007/s11882-023-01100-2.
6. Tan YW, Chan SL, Ong TC, et al. Structures of two major allergens, Bla g 4 and Per a 4, from cockroaches and their IgE binding epitopes. *J Biol Chem* 284 (2009) 3148-3157, doi:10.1074/jbc.M807209200.
7. Wang RQ, Wang YJ, Xu ZQ, et al. Canis familiaris allergen Can f 7: Expression, purification and analysis of B cell epitopes in Chinese children with dog allergies. *Int J Mol Med* 43 (2019) 1531-1541, doi:10.3892/ijmm.2019.4065.
8. Zhu DX, Li L, Xu ZQ, et al. Cat-NPC2, a Newly Identified Allergen, With High Cross-





## Bibliografia

- Reactivity to Can f 7. *Allergy Asthma Immunol Res* 13 (2021) 122-140, doi:10.4168/aaair.2021.13.1.122.
9. Reginald K, FT Chew. The major allergen Der p 2 is a cholesterol binding protein. *Sci Rep* 9 (2019) 1556, doi:10.1038/s41598-018-38313-9.
10. Xu Y, Zhang Q, Tan L, et al. The characteristics and biological significance of NPC2: Mutation and disease. *Mutat Res Rev Mutat Res* 782 (2019) 108284, doi:10.1016/j.mrrrev.2019.108284.
11. Shimazu R, Akashi S, Ogata H, et al. MD-2, a molecule that confers lipopolysaccharide responsiveness on Toll-like receptor 4. *J Exp Med* 189 (1999) 1777-82, doi:10.1084/jem.189.11.1777.
12. Belcher JD, Zhang P, Nguyen J, et al. Identification of a Heme Activation Site on the MD-2/TLR4 Complex. *Front Immunol* 11 (2020) 1370, doi:10.3389/fimmu.2020.01370.
13. Liu F, Zhang X, Lu C, et al. Non-specific lipid transfer proteins in plants: presenting new advances and an integrated functional analysis. *J Exp Bot* 66 (2015) 5663-81, doi:10.1093/jxb/erv313.
14. Kader JC. Lipid-Transfer Proteins in Plants. *Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol* 47 (1996) 627-654, doi:10.1146/annurev.arplant.47.1.627.
15. Skypala IJ, Asero R, Barber D, et al. Non-specific lipid-transfer proteins: Allergen structure and function, cross-reactivity, sensitization, and epidemiology. *Clin Transl Allergy* 11 (2021) e12010, doi:10.1002/clt2.12010.
16. Skypala IJ, Bartra J, Ebo DG, et al. The diagnosis and management of allergic reactions in patients sensitized to non-specific lipid transfer proteins. *Allergy* 76 (2021) 2433-2446, doi:10.1111/all.14797.
17. Edstam MM, Laurila M, Hoglund A, et al. Characterization of the GPI-anchored lipid transfer proteins in the moss *Physcomitrella patens*. *Plant Physiol Biochem* 75 (2014) 55-69, doi:10.1016/j.plaphy.2013.12.001.
18. Dubiela P, Aina R, Polak D, et al. Enhanced Pru p 3 IgE-binding activity by selective free fatty acid-interaction. *J Allergy Clin Immunol* 140 (2017) 1728-1731 e10, doi:10.1016/j.jaci.2017.06.016.
19. Dubiela P, Del Conte R, Cantini F, et al. Impact of lipid binding on the tertiary structure and allergenic potential of Jug r 3, the non-specific lipid transfer protein from walnut. *Sci Rep* 9 (2019) 2007, doi:10.1038/s41598-019-38563-1.
20. Aina R, Dubiela P, Geiselhart S, et al. Distinct Lipid Transfer Proteins display different IgE-binding activities that are affected by fatty acid binding. *Allergy* 74 (2019) 827-831, doi:10.1111/all.13682.
21. Cubells-Baeza N, Gomez-Casado C, Torresillas L, et al. Identification of the ligand of Pru p 3, a peach LTP. *Plant Mol Biol* 94 (2017) 33-44, doi:10.1007/s11103-017-0590-z.
22. Gonzalez-Klein Z, Cuevas-Zuviria B, Wangorsch A, et al. The key to the allergenicity of lipid transfer protein (LTP) ligands: A structural characterization. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 1866 (2021) 158928, doi:10.1016/j.bbalip.2021.158928.
23. Hoffmann-Sommergruber K. Pathogenesis-related (PR)-proteins identified as allergens. *Biochem Soc Trans* 30 (2002) 930-5, doi:10.1042/bst0300930.
24. Breiteneder H, Pettenburger K, Bito A, et al. The gene coding for the major birch pollen allergen Betv1, is highly homologous to a pea disease resistance response gene. *EMBO J* 8 (1989) 1935-8, doi:10.1002/j.1460-2075.1989.tb03597.x.
25. Radauer C, Lackner P, Breiteneder H. The Bet v 1 fold: an ancient, versatile scaffold for binding of large, hydrophobic ligands. *BMC Evol Biol* 8 (2008) 286, doi:10.1186/1471-2148-8-286.
26. Markovic-Housley Z, Degano M, Lamba D, et al. Crystal structure of a hypoallergenic isoform of the major birch pollen allergen Bet v 1 and its likely biological function as a plant steroid carrier. *J Mol Biol* 325 (2003) 123-33, doi:10.1016/s0022-2836(02)01197-x.
27. Hurlburt BK, Offermann LR, McBride JK, et al. Structure and function of the peanut panallergen Ara h 8. *J Biol Chem* 288 (2013) 36890-901, doi:10.1074/jbc.M113.517797.
28. Soh WT, Aglas L, Mueller GA, et al. Multiple roles of Bet v 1 ligands in allergen stabilization and modulation of endosomal protease activity. *Allergy* 74 (2019) 2382-2393, doi:10.1111/all.13948.
29. Seutter von Loetzen C, Hoffmann T, Hartl MJ, et al. Secret of the major birch pollen allergen Bet v 1: identification of the physiological ligand. *Biochem J* 457 (2014) 379-90, doi:10.1042/BJ20130413.
30. Jacob T, von Loetzen CS, Reuter A, et al. Identification of a natural ligand of the hazel allergen Cor a 1. *Sci Rep* 9 (2019) 8714, doi:10.1038/s41598-019-44999-2.



## RECENSIONI

### Amaretti: buonissimi, ma... attenzione alle armelline!

#### Armelline Almond Allergy: The First Reported Case

Alessi L et al. *Investig Allergol Clin Immunol*. 2025; 35(1): 73-75 doi: 10.18176/jioci.1033

In questo lavoro viene descritto il caso di un bambino di 7 anni che ha sviluppato un'anafilassi severa immediatamente dopo aver mangiato un dessert a base di nocciola, cacao, latte, uova e biscotti (amaretti). poi risoltasi dopo somministrazione di adrenalina, aerosol di B2 agonisti, corticosteroidi orali e anti-istaminici. Considerato che il paziente consumava regolarmente alimenti a base di latte, uova e cacao senza problemi, l'attenzione degli autori si è concentrata su mandorle, nocciola e sulle componenti principali degli amaretti, le armelline (i piccoli noccioli di forma ovale che si possono trovare all'interno dei semi delle albicocche e che ricordano le mandorle per forma e colore) (Figura 1). Il paziente è stato quindi sottoposto a una serie di test allergologici quali: SPT e *prick by prick* verso nocciola, mandorla e amaretti e verso la parte interna ed esterna della nocciola di albicocca, e in aggiunta analisi sierologica per la ricerca di IgE specifiche sia verso estratti che singole molecole di vari *tree nuts* (pistacchio, pinoli, mandorla, noce, arachide, nocciola). Tutti i risultati di queste analisi sono risultati negativi, inclusi anche quelli nei confronti di allergeni respiratori.

Nessuna reazione è stata osservata a seguito della re-introduzione nella dieta del paziente dei vari *tree nuts*, inclusi noce e arachide, introdotti per la prima volta e comunque tollerati dal paziente. Allo stesso fu però consigliato di evitare il consumo di alimenti contenenti armelline. Nel tentativo di individuare i potenziali allergeni responsabili della reazione allergica, gli autori hanno eseguito una serie di altri esperimenti basati su analisi elettroforetiche e immunoblotting (con il siero del paziente) di campioni di "water and oil-soluble extracts" di nocciola, mandorla, noce, arachide e armelline. Le bande IgE-reattive (una nel caso

di *armelline water soluble extract* e diverse altre nel caso di *oil-soluble extracts*) sono state poi asportate dal gel e sottoposte a ulteriori tecniche analitiche (HPLC combinata a spettrometria di massa). Mediante l'impiego di banche dati di proteine, è stato poi possibile dimostrare che la banda osservata nel campione di *armelline water soluble extract* è quella di una proteina nota come *cupin type-1 domain-containing protein*, appartenente al gruppo delle cupine (*11S seed storage proteins*), già note come potenziali allergeni. Considerato che queste componenti mostrano un'omologia superiore al 90% con l'allergene Pru du 6 della mandorla (un alimento però tollerato dal paziente), gli autori hanno ipotizzato che la suddetta componente (cupina) non fosse quella coinvolta nello scatenamento della reazione allergica. Altre componenti *IgE-reactive*, in particolare due oleosine a basso peso molecolare, sono state rilevate nell'estratto *oil-soluble* di diversi estratti di *tree nuts* (molto probabilmente frutto di fenomeni di cross-reattività), ma anche queste non sono state considerate rilevanti dagli autori che, al contrario, hanno deciso di approfondire la zona ad alto peso molecolare fortemente *IgE-reactive* osservabile dal profilo dell'immunoblotting.

Utilizzando quindi le tecniche analitiche ricordate sopra e con l'aiuto di specifiche banche dati è stato possibile identificare nel campione di *armelline oil soluble extract* la



Figura 1. Armelline di albicocca.



presenza di una proteina nota come 11- $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase (11 $\beta$ -OHSD2, appartenente alla famiglia delle stereoleosine) e ritenuta dagli autori la componente decisamente più immunoreattiva osservata nel profilo di immunoblotting.

Ulteriori approfondimenti mediante una complessa analisi basata sulla comparazione della sequenza amminoacidica della 11 $\beta$ -OHSD2 con altre proteine hanno messo in evidenza che la stessa ha una certa omologia (27,5% di identità di sequenza, 63,8% di similarità di sequenza) con una “seed maturation-like protein” già riportata come un allergene minore presente in un estratto di *Sesamum indicum*. Più recentemente, la 11 $\beta$ -OHSD2 è stata riportata come una “novel wheat allergen” in pazienti affetti da *baker's respiratory allergy*. Gli autori concludono l'articolo sottolineando che questo è il primo caso di una sensibilizzazione allergica primaria alle armelline in un paziente che non presenta altre allergie, vista la tolleranza del paziente nei confronti di molteplici *tree nuts*, e che la 11 $\beta$ -OHSD2, non rilevabile nelle altre *tree nuts*, sembra rappresentare l'allergene responsabile della reazione allergica osservata nel caso oggetto dello studio.

## Immunoterapia contro i funghi ambientali causanti allergie respiratorie

Immunotherapy against environmental fungi causing respiratory allergy

Gazi U, Bahceciler NN. *J. of Medical Mycology*. 2024;34,101517

Nell'ambito delle malattie allergiche, quelle che colpiscono l'apparato respiratorio (rinite e asma, ARDs) rappresentano uno dei gravi problemi di salute pubblica a livello globale. Da sottolineare che la rinite allergica costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo

dell'asma allergico, una patologia che impatta in maniera negativa sulla qualità di vita dei soggetti che ne sono affetti, rappresentando la seconda causa di morte.

Gli autori di questa interessante review hanno in particolare concentrato la loro attenzione su una delle possibili fonti allergeniche, cioè le spore dei miceti, che per diverso tempo non sono stati presi in sufficiente considerazione come una potenziale causa di allergia. Seppur riconosciuta oggi la loro importanza, la prevalenza di questa patologia nella popolazione in generale, e in quella atopica in particolare, è ancora incerta. Numerosissime sono le specie fungine note, ma solo una minima percentuale risulta associata al rischio di indurre *allergic fungal airway diseases* (AFADs) e tra queste *Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium* e *Aspergillus* sono le 4 specie maggiormente associate alla suddetta patologia. Tra le diverse opzioni terapeutiche, l'immunoterapia allergene specifica (AIT) è ormai riconosciuta in generale come l'unica in grado di interrompere la marcia allergica e indurre una tolleranza specifica nei pazienti. Nel caso dell'AIT con estratti fungini gli studi clinici a sostegno della loro efficacia verso le AFADs sono piuttosto frammentati e realizzati con un numero di pazienti molto contenuto. Lo sforzo degli autori per sostenere comunque la validità di questa opzione terapeutica è stato quello di prendere in considerazione la letteratura, selezionando, tra i 262 articoli riguardanti i vari lavori basati sull'impiego di estratti fungini e individuati mediante una ricerca su “Pubmed database”, solo quelli più significativi (32 articoli) in quanto effettuati con estratti standardizzati. Questo approccio ha però limitato l'analisi agli articoli su *Alternaria* (in particolare il genere *alternata*, cioè quello più rappresentativo della specie) e *Cladosporium* (genere *herbarum*) le due specie di maggior rilievo ambientale e clinico per le quali, in casi selezionati da un'attenta diagnosi, è giustificabile un'AIT. Nel caso dell'*Alternaria alternata*, risulta molto apprezzabile che siano stati anche presi in considerazione i vari parametri immunologici associabili o meno all'efficacia dell'AIT, anche quando gli stessi si riferiscono ai vari studi condotti con un estratto costituito solo dall'allergene Alt a 1, di gran lunga l'allergene clinicamente più relevan-



te, visto che la sensibilità nei suoi confronti è maggiore dell'80% nei pazienti allergici a questa specie fungina. Risultati contraddittori sono stati ottenuti sul ruolo degli anticorpi IgG4 indotti dall'AIT con Alt a 1. Nel caso del *Cladosporium*, si registrano evidenze cliniche a supporto del beneficio terapeutico (in termini di riduzione dei sintomi e del consumo di farmaci) di una AIT con un estratto di *Cladosporium* osservato in pazienti con asma. Anche in questo caso, l'aumento degli anticorpi IgG4 osservato non sembra correlarsi con l'effetto terapeutico.

Gli autori concludono l'articolo augurandosi che l'efficacia clinica dell'AIT con estratti fungini (possibilmente di

elevata qualità senza escludere l'impiego di estratti chimicamente modificati, cioè in versione allergoidi) sia confermata da "double-blind placebo-controlled trials" basati su protocolli standardizzati che includano quindi un numero appropriato di pazienti oltre che un *long-term follow up* degli stessi.

Inoltre, l'auspicio degli autori è che la realizzazione di studi clinici controllati sia esteso anche alle altre specie fungine (*Penicillium* e *Aspergillus*, considerati una fonte importante di "indoor allergens") prevedendo in questo caso di includere anche approcci in grado di migliorare la "indoor air quality" domestica a cui sono esposti i pazienti.



Figura 1

Esempi di infezioni di *Alternaria* su foglia di tabacco (1) e di *Cladosporium* su foglia di taro (2)



#### Attribuzioni:

1. R.J. Reynolds Tobacco Company Slide Set, R.J. Reynolds Tobacco Company, Bugwood.org, CC BY 3.0 us, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3403253>
2. Scot Nelson from USA - Taro: Cladosporium leaf spot, CCO, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=83967533>



## Allergia al grano: importanza della gliadina omega-5 e cofattori

*Omega-5-gliadin-specific immunoglobulin E-positive, but wheat-specific immunoglobulin E-negative wheat allergy dependent on augmentation factors a frequent presentation*

Faihs V et al. *Explor Asthma Allergy*. 2023;1:230-8. <https://doi.org/10.37349/ea.2023.00023>

Questo studio tratta di un particolare tipo di allergia alimentare al grano (Figura 1) per il quale i pazienti che ne sono affetti mostrano una cosensibilizzazione IgE verso la gliadina omega-5 ( $\omega 5$ ) con reazioni allergiche associate alla presenza di cofattori (cosiddetti di potenziamento o WALDA, dall'inglese *wheat allergy dependent on augmentation factors*). Tra questi, l'esercizio fisico risulta il più frequente, ma anche l'assunzione di alcol, farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), stress, infezioni e temperature elevate possono avere un ruolo. I sintomi possono variare da lievi o moderati (orticaria, angioedema) a gravi, come anafilassi potenzialmente letale. La diagnosi si

basa su anamnesi, profilo di sensibilizzazione IgE, test di provocazione orale (TPO; in inglese OPT, *oral provocation test*) con glutine e in presenza di fattori di potenziamento. Spesso la diagnosi di WALDA viene riconosciuta in ritardo per via di un'anamnesi incompleta o di test sierologici poco specifici. Grazie alla diagnostica molecolare, è oggi possibile identificare con maggior precisione i casi di WALDA; in particolare, la misurazione delle sIgE verso la  $\omega 5$  rappresenta un efficace strumento di screening. Tuttavia, in alcuni pazienti WALDA con positività IgE per  $\omega 5$ , il dosaggio delle sIgE verso l'estratto totale di frumento può risultare negativo. Faihs e colleghi hanno quindi voluto valutare se pazienti WALDA positivi (confermata da sIgE positive per  $\omega 5$  e TPO), mostrassero differenze cliniche o di tempi nella diagnosi, in base alla sensibilizzazione verso l'estratto totale di frumento.

Lo studio è stato condotto su 36 pazienti di età compresa tra 23 e 81 anni, con storia di reazioni allergiche al frumento in presenza di fattori di potenziamento, positività sIgE per la  $\omega 5$  e con TPO positivo al glutine di frumento con o senza fattori di potenziamento. Gli autori hanno condotto una valutazione clinica dettagliata e sono state misurate le IgE totali, le sIgE per frumento, glutine,  $\omega 5$  e polline di graminacee, oltre ai livelli basali di triptasi nel sangue; in aggiunta, si sono eseguiti anche test cutanei *prick-to-prick* con farina e glutine di frumento e test TPO secondo un protocollo ottimizzato



Tabella 1

Schema del protocollo TPO utilizzato nello studio

Giorno	Fattore	Esposizione	Soglia di reazione
1	Glutine di frumento	Somministrazioni orali progressive di glutine: 8 g > 16 g > 32 g	1, 2, 3
2	Glutine + ASA	1000 mg ASA + glutine 8 g > 16 g > 32 g	4, 5, 6
3	Glutine + ASA + alcol + esercizio fisico	1000 mg ASA + 20 ml etanolo 95% in infuso alla frutta + glutine 32 g + 20 min esercizio anaerobico su tapis roulant	7 8
	Ripetizione con glutine + ASA + alcol + esercizio fisico	Somministrazione di 64 g di glutine + ASA + alcol + esercizio	9 10





Figura 1. Spighe di grano

Credits to David von Diemar, Unsplash

dal gruppo (1) che includeva diverse soglie di reazione, da 1 a 10, come schematizzato in Tabella 1.

Le indagini hanno evidenziato valori di sIgE per  $\omega 5$  tra 0,5 e 34,6 kUA/L (mediana 6,5 kUA/L) e reazioni rilevanti al TPO. Il 75% dei pazienti aveva avuto episodi di anafilassi sistemica, 25% orticaria e/o angioedema dopo il consumo di frumento con fattori di potenziamento, e 13 pazienti presentavano comorbidità atopiche. In media, il tempo intercorso tra la prima reazione allergica e la diagnosi era 5 anni, ma in ben 10 casi superava i 10 anni, arrivando anche a 24 anni. Nel test TPO, il 33% dei pazienti ha reagito alla sola somministrazione di glutine (inclusi 2 pz. con soglia di reazione 1). L'acido acetilsalicilico (ASA) come cofattore ha indotto reazioni nel 50% dei casi (soglie di reazione da 4 a 6). Un paziente ha sviluppato orticaria dopo ASA, alcool e glutine (soglia 7), mentre in 4 pazienti è stato necessario associare esercizio fisico per indurre sintomi (soglia 8). Nessun paziente ha raggiunto le ultime soglie (9 e 10). I valori di sIgE per l'estratto totale di frumento variavano da <0,1 a 4,65 kUA/L (mediana 0,54 kUA/L). Un risultato significativo dello studio è che ben il 39% dei pazienti ( $n = 14$ ) risultava negativo per le IgE all'estratto di frumento (<0,35 kUA/L) e, in metà di questi pazienti, i valori erano addirittura inferiori al limite di rilevazione (0,1 kUA/L).

Il test *prick-to-prick* con farina di frumento ha dato esiti positivi nell'80% dei casi ( $n = 29$ ; Ø medio pomfo = 5,4 mm), mentre quello con glutine di frumento nell'86% dei pazienti ( $n = 31$ , Ø medio pomfo = 6,1 mm).

È stata evidenziata una correlazione tra livelli di sIgE all'estratto di frumento e quelle verso polline di graminacee, glutine,  $\omega 5$ , e anche con i risultati del test *prick-to-prick* con glutine. In particolare, pazienti con test negativi per le sIgE all'estratto di frumento mostravano valori significativamente più bassi di IgE totali e di sIgE verso  $\omega 5$ , gliadine e glutine di frumento (tutti  $P < 0,001$ ), e diametri inferiori del pomfo nel test *prick-to-prick* al glutine ( $P = 0,006$ ). Non è stata evidenziata alcuna correlazione con le caratteristiche cliniche, ritardi nella diagnosi, presenza di una condizione atopica, severità delle reazioni e soglia di TPO. I livelli di sIgE al polline di graminacee erano correlati alla presenza di comorbidità atopiche e alle IgE totali e sIgE all'estratto di frumento, ma non agli allergeni legati al glutine.

In conclusione, questo lavoro sottolinea il problema del ritardo diagnostico per i pazienti con WANDA e soprattutto evidenzia l'importanza dell'utilizzo delle sIgE per la  $\omega 5$  come parametro di screening e il limitato valore diagnostico delle sIgE all'estratto totale di frumento. Infatti, quasi il 40% dei pazienti con sIgE alla  $\omega 5$  risultava negativo alle sIgE all'estratto totale di frumento (forse perché gli allergeni che scatenano WALDA possono essere sottorappresentati). Tra i limiti dello studio, gli autori evidenziano il numero ridotto di pazienti e quindi auspicano la realizzazione di ulteriori studi in grado di confermare questi dati, e concludono il loro articolo sottolineando l'importanza nell'informare il paziente sugli allergeni scatenanti e sui fattori di potenziamento, al fine di prevenire l'insorgenza di reazioni gravi.



## Bibliografia

1. Faihs V, Kugler C, Schmalhofer V, et al. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis: subtypes, diagnosis, and management. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2023; 21: 1131–1135. <https://doi.org/10.1111/ddg.15162>



## Autismo, allergie e disturbi alimentari: un caso clinico

The Intersection of Autism Spectrum Disorder, Food Allergy, and Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder: A Clinical Case Study

Proctor KB et al. *J Pediatr.* 2024; 269:113965. doi: 10.1016/j.jpeds.2024.113965

Lo spettro autistico (ASD) influenza negativamente lo sviluppo neurologico di un soggetto comportando disturbi sulla capacità comunicativa e sull'interazione sociale, associati a comportamenti limitati e ripetitivi. I bambini che ne sono affetti possono presentare inoltre un rischio di sviluppare disturbi alimentari 5 volte superiori rispetto ai coetanei sani; in particolare, la quasi totalità di essi mostra una forte selettività alimentare, spesso con preferenze per cibi ricchi di amido e snack, con rifiuto di frutta e verdura. Nei casi più severi, potrebbe essere diagnosticato un ARFID (*Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder*), un disturbo che comporta una restrizione nell'assunzione di cibo determinando un significativo calo di peso e/o arresto della crescita, carenze nutrizionali, dipendenza da integratori/formule nutrizionali, e compromissione nella relazioni psicosociali. Si ritiene che l'ARFID insorga in risposta a e sia mantenuto da diversi fattori come sensibilità sensoriale, preferenze alimentari altamente selettive, mancanza di interesse per il cibo, o anche paura delle conseguenze negative del mangiare (ad es. vomito). L'ARFID può manifestarsi in concomitanza con altre patologie e condizioni mediche (ad es. malattie gastrointestinali, allergie alimentari, ASD).

I bambini con ASD possono mostrare un'avversione verso il cibo quando soffrono anche di allergie alimentari. Questa popolazione è però poco studiata nonostante il rischio di gravi problemi di salute e psicosociali legati alla coesistenza di ASD, allergie alimentari e ARFID. In questo lavoro un team multidisciplinare di specialisti in pediatria nutrizionale, psicologia clinica e allergologia dell'Università Emory di Atlanta (Georgia, USA) presenta un caso clinico rappresentativo: si tratta di un bambino di 10 anni (affetto da tre condizioni interconnesse, ASD, allergie alimentari e ARFID) che presentava dipendenza da una formula nutrizionale ipoallergenica da cui riceveva il 100% del suo fabbisogno nutrizionale. Accettava alcuni alimenti solidi, come carne secca,

I bambini con ASD possono mostrare un'avversione verso il cibo quando soffrono anche di allergie alimentari. Questa popolazione è però poco studiata nonostante il rischio di gravi problemi di salute e psicosociali legati alla coesistenza di ASD, allergie alimentari e ARFID. In questo lavoro un team multidisciplinare di specialisti in pediatria nutrizionale, psicologia clinica e allergologia dell'Università Emory di Atlanta (Georgia, USA) presenta un caso clinico rappresentativo: si tratta di un bambino di 10 anni (affetto da tre condizioni interconnesse, ASD, allergie alimentari e ARFID) che presentava dipendenza da una formula nutrizionale ipoallergenica da cui riceveva il 100% del suo fabbisogno nutrizionale. Accettava alcuni alimenti solidi, come carne secca,



Tabella 1

### Anamnesi clinica e alimentare del paziente

Età / Periodo	Evento / Diagnosi	Note
5 mesi	Inizio disturbi alimentari	Rifiuto cibo, pianto,
12 mesi	Intervento precoce	Ritardo sviluppo, avversione al cibo
13 mesi	Inizio terapia alimentare	Continuata negli anni
2-3 anni	Accettazione/rifiuto alimenti	Vomito post-ingestione (es. yogurt)
3 anni	Diagnosi di ASD + allergia al latte	Prick positivo, no follow-up
3 anni	Endoscopia gastroenterologica	Negativa
7-9 anni	Controlli allergologici	Allergie a latte, uova, frutta a guscio
Età scolare	Dipendenza da formula nutrizionale	Solo da tazza specifica (colore/marca)
2021-2022	Ridotta e poi cessata disponibilità formula	Grave malnutrizione, ricovero ospedaliero
Ricovero 2022	Alimentazione per via endovenosa	Poi ritorno ad alimentazione con formula
Post-ricovero	Rifornimento formula tramite raccolta fondi online, ma scorte limitate	Nessuna copertura assicurativa (dato che alimentazione era non enterale)



ali di pollo, che masticava ma sputava prima di deglutire. Gli autori hanno descritto nei dettagli l'anamnesi medica, e le informazioni chiave sono riassunte in Tabella 1. I problemi alimentari del soggetto si sono manifestati già a 5 mesi di età, e a 3 anni gli è stata diagnostica un'allergia IgE-mediata al latte. Ulteriori controlli allergologici sono stati effettuati più tardi all'età di 7 e 9 anni, evidenziando una sensibilizzazione allergica anche alle uova e alla frutta a guscio.

Nel 2022 il rifiuto persistente del bambino a seguire una formula nutrizionale accettabile ha determinato una grave situazione di malnutrizione con conseguente ricovero ospedaliero. Successivamente, la famiglia riuscì a individuare sul mercato una formula ipoallergenica accettabile dal bambino. Tuttavia, il ritiro della formula dal mercato spinse la famiglia a rivolgersi agli specialisti autori dello studio. Il bambino è stato ammesso con urgenza al loro programma intensivo multidisciplinare di 8 settimane (per il trattamento di ARFID e altri disturbi alimentari pediatrici). Esso prevedeva un menù terapeutico completo dal punto di vista nutrizionale e sicuro rispetto alla sua condizione allergica. Alla valutazione il soggetto pesava 40,1 kg, era alto 143 cm e aveva un BMI all'87° percentile.

Nel contempo, lo psicologo del gruppo ha sviluppato un piano di analisi e intervento comportamentale per promuovere l'assunzione orale del cibo e favorire la diversità alimentare. Il primo obiettivo del trattamento è stato quello di ottenere l'accettazione di una nuova formula ipoallergenica, attraverso un'esposizione graduale. All'inizio il bambino ha mostrato una forte resistenza ad accettare questo trattamento, lasciando la stanza, piangendo e mostrando comportamenti aggressivi. Per aiutarlo a superare ansia e rifiuto del cibo, si è passati a un approccio in cui il bambino non si alimentava da solo. Inizialmente gli veniva dato un cucchiaino vuoto e istruzioni chiare sul comportamento da tenere, in

presenza di un secondo terapeuta per garantire protezione durante le sessioni. Gradualmente sono stati introdotti altri alimenti, aumentando le richieste (es. volume formula/cibo) solo quando il soggetto dimostrava di sentirsi a proprio agio con il piano nutrizionale in corso. Alla fine della seconda settimana di trattamento, il bambino consumava la bevanda autonomamente da una tazza; alla terza settimana il team medico ha iniziato a introdurre diversi alimenti frullati o naturalmente morbidi, e successivamente a fargli tollerare alimenti di maggiore consistenza. Alla fine del trattamento il soggetto sembrava apprezzare i pasti e partecipava alla loro preparazione, assumendo il 54% del suo fabbisogno nutrizionale tramite alimenti frullati che consumava autonomamente da una ciotola con un cucchiaino mentre il restante fabbisogno veniva coperto dalla formula, bevuta da una tazza. Non ha più manifestato comportamenti problematici durante i pasti. Alla sua famiglia (la madre era stata istruita sull'approccio da seguire, riuscendo ad attuarlo con successo in clinica) è stato fornito un piano per ridurre gradualmente l'uso della formula nutrizionale. Il caso descritto è rappresentativo di una potenziale popolazione di bambini vulnerabili, attualmente poco studiata, le cui restrizioni alimentari sono aggravate da quelle necessarie dal punto di vista medico (ad es. per allergie alimentari) o evitamenti legato comportamenti associati all'ASD nell'ARFID. Nel caso in questione il ritardo nelle capacità linguistiche e la riduzione delle capacità cognitive del soggetto hanno rappresentato una notevole complicazione nella comunicazione efficace riguardo alle allergie alimentari del soggetto.

Lo studio mostra come alcune delle caratteristiche distintive dell'ASD possono complicare la diagnosi differenziale e devono essere valutate nei bambini con situazioni cliniche simili a quella descritta. A questo scopo gli autori hanno incluso nel lavoro una tabella (a pagina 5 del lavoro originale) con esempi di domande utili per riconoscere un evitamento alimentare oltre a quello che ci si aspetterebbe come parte dell'ASD e dell'allergia alimentare. La tabella può essere utile nell'individuare precocemente casi di ARFID e per facilitare il rinvio a operatori specializzati in nutrizione e/o psicologia pediatrica.

Infine, gli autori concludono sottolineando quanto un approccio multidisciplinare sia fondamentale per gestire con successo i problemi alimentari di soggetti con una patologia i simile al caso descritto.



## Fare informazione, fare professione



A cura di **Franco Frati**

*Specialista in Pediatria, Allergologia e Immunologia Clinica  
Direttore Lofarma Academy*

## Determinazione del FeNO oltre l'asma

**Dr.ssa Francesca Nicoletta,**

UOsD Allergologia, Ospedale Guglielmo da Saliceto, Piacenza

**Prof.ssa Erminia Ridolo,**

Allergologia e Immunologia Clinica,  
Medicina Interna di Continuità, AOUPR, Parma

Il dosaggio del FeNO (*Fractional exhaled Nitric Oxide*) è un test che consente di stabilire i livelli dell'NO esalato. L'NO è un gas prodotto dall'ossido nitrico sintetasi (NOS), di cui esistono 3 isoforme, due delle quali costitutive: l'nNOS, del tessuto neurale, e l'eNOS, espressa dall'endotelio, dagli epitelii, e dal muscolo striato. Di particolare rilevanza risulta l'isoforma inducibile (iNOS), caratterizzata da un'espressione basale nell'epitelio bronchiale, patologicamente incrementata nel milieu infiammatorio cronico T2, col contributo di endotelio, fibroblasti e muscolo liscio. È ormai noto, infatti, come proprio a causa dell'over-espressione di iNOS, l'epitelio respiratorio dei

soggetti atopici si caratterizzi per livelli di NO più elevati rispetto agli altri. Tale condizione, sostenuta dalle interleuchine (IL) 4 e 13, alimenta il quadro infiammatorio stimolando il reclutamento di mediatori cellulari, quali eosinofili, mastociti, basofili e linfociti, ma anche attraverso un aumentato rilascio di radicali liberi, una maggiore iperreattività bronchiale, una ridotta clearance mucociliare e una maggiore permeabilità vascolare. Tutti questi elementi contribuiscono allo scenario dell'asma T2, che trova negli eosinofili alcuni dei principali protagonisti (1). Tuttavia, se nel caso dell'asma il ruolo del FeNO come marker surrogato di infiammazione eosinofila, di risposta alla terapia e di rischio di riesacerbazioni è ormai universalmente riconosciuto (1), un po' più controverso è il suo eventuale ruolo nelle altre condizioni T2-mediate.

Nel caso della rinite allergica (RA), alcuni studi hanno riportato livelli di FeNO più elevati nei pazienti con un quadro di ostruzione nasale prevalente sulla rinorrea (2). È stata inoltre evidenziata una correlazione fra elevati valori di FeNO in pazienti con RA non asmatici e la stagione pollinica (3). È tuttavia necessario sottolineare che, data la continuità anatomica delle alte e basse vie aeree, elevati livelli di FeNO potrebbero essere anche espressione di un'infiammazione bronchiale subclinica (1). Ciò su cui la letteratura sembra concordare è invece il possibile ruolo del FeNO nel valutare la risposta agli H1-antistaminici, agonisti inversi dell'attività dell'iNOS, o alla combinazione di H1-antistaminici con un corticosteroide nasale (3). Sempre nell'ambito delle alte vie aeree, valori di FeNO più elevati caratterizzano i pazienti non asmatici affetti da rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP) rispetto ai soggetti con CRS ma senza polipi (4). Relativamente alla comorbidità asma-CRSwNP, il test del FeNO può rappresentare un valido contributo nella selezione di pazienti con infiammazione T2 candidabili alla terapia biologica (1, 5).



Per quanto riguarda le patologie T2 con interessamento gastrointestinale, la letteratura appare ancora meno dirimente. In particolare, nel caso dell'esofagite eosinofila (EoE) il FeNO potrebbe riflettere la patognomonica infiammazione eosinofila esofagea; tuttavia, allo stato attuale non sembra ancora esserci un chiaro responso (1), sebbene in diversi studi valori di FeNO significativamente più elevati siano stati descritti per pazienti con EoE in fase di attività (6). Per le allergie alimentari, molto interessante è lo spazio che il dosaggio del FeNO potrebbe ritagliarsi nello screening di pazienti più suscettibili ad anafilassi in corso di test di tolleranza orale all'arachide, i quali si caratterizzano per un calo del FeNO durante il test, rispetto ai pazienti tolleranti o con reazioni allergiche minori. Tale dato potrebbe trovare una base fisiopatologica nell'edema delle vie aeree precedente alla reazione anafilattica che determinerebbe una riduzione nella capacità diffusiva dell'NO (7).

In merito ai pazienti affetti da dermatite atopica (DA), maggiori livelli di FeNO sono stati riscontrati rispetto ai controlli sani, i quali però potrebbero riflettere semplicemente una combinazione fra maggiore diatesi allergica ed esposizione all'allergene, così come dimostrato dalla diretta proporzionalità fra livelli di FeNO e numero di prick test positivi per aeroallergeni (8).

In conclusione, al di là dei dati ancora poco dirimenti, certamente la rapidità, la sicurezza e la facilità di esecuzione del dosaggio del FeNO rendono questo test meritevole di ulteriori studi mirati a chiarirne i diversi aspetti irrisolti e le eventuali applicazioni future.



## Bibliografia

1. Maniscalco M et al. Exhaled Nitric Oxide as Biomarker of Type 2 Diseases. *Cells*. 2023;12(21):2518. Published 2023 Oct 25. doi:10.3390/cells12212518
2. Chen IC et al. Nasal Airflow Measured by Rhinomanometry Correlates with FeNO in Children with Asthma. *PLoS One*. 2016;11(10):e0165440. Published 2016 Oct 28. doi:10.1371/journal.pone.0165440
3. Antosova M et al. Exhaled and Nasal Nitric Oxide - Impact for Allergic Rhinitis. *Physiol Res*. 2020;69(Suppl 1):S123-S130. doi:10.33549/physiolres.934393

4. Kambara R et al. Lower Airway Inflammation in Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis as Determined by Exhaled Nitric Oxide. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017;173(4):225-232. doi:10.1159/000479387
5. Paoletti G et al. Very Rapid Improvement in Extended Nitric Oxide Parameters Is Associated With Clinical and Functional Improvement in Patients With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps Treated With Dupilumab. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2023;33(6):457-463. doi:10.18176/jiaci.0851
6. Josyabhatla R et al. Plasma Biomarkers and Fractional Exhaled Nitric Oxide in the Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023;76(1):59-65. doi:10.1097/MPG.0000000000003634
7. Percival E et al. Change in exhaled nitric oxide during peanut challenge is related to severity of reaction. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020;16:64. Published 2020 Jul 21. doi:10.1186/s13223-020-00464-8
8. Galiniak S et al. Fractional Exhaled Nitric Oxide in Teenagers and Adults with Atopic Dermatitis. *Adv Respir Med*. 2022;90(4):237-245. Published 2022 Jul 20. doi:10.3390/arm90040033

## Fenotipo allergico nella Rinosinusite Cronica con Poliposi Nasale (CRSwNP)

**Dr. Andrea Giovanni Ledda**

Università degli Studi di Cagliari

La Rinosinusite Cronica con Poliposi Nasale (CRSwNP), uno dei due fenotipi principali in cui è tradizionalmente divisa la Rinosinusite Cronica (CRS), è una patologia eterogenea i cui sintomi hanno un forte impatto sulla qualità di vita (1).

È nota da tempo l'associazione tra CRS e patologie come asma e rinite allergica: circa due terzi dei pazienti affetti da CRS, infatti, presenta atopia. Negli atopici, tendenzialmente, la patologia si presenta con quadri clinici più severi dovuti a un maggiore infiltrato eosinofilo tissutale (2). Esistono comunque dei fenotipi di CRSwNP in cui il ruolo delle allergie è decisamente più evidente. La *Allergic Fungus Rhinosinusitis* (AFRS) è un distinto endotipo di CRSwNP alla cui base patogenetica vi è una reazione allergica localizzata a miceti colonizzanti la mucosa nasale. I





pazienti affetti da AFRS sono immunocompetenti e presentano sensibilizzazione allergica a uno o più miceti. La presentazione clinica è simile a quella della CRSwNP classica, ma più frequentemente di essa può portare a complicanze date dall'erosione delle strutture ossee con estensione ad aree al di fuori dei seni paranasali (3). Un altro sottotipo di CRSwNP è la *Central Compartment Atopic Disease* (CCAD), caratterizzato dalla presenza di polipi esclusivamente a livello del compartimento centrale della cavità nasale (turbinato medio, superiore, setto nasale). La CCAD presenta una forte associazione (95% dei casi) con la sensibilizzazione ad allergeni inalanti, soprattutto al polline di erbe infestanti quali parietaria e ambrosia e agli acari della polvere (4). Si pensa che la deposizione di allergeni a livello di queste strutture, maggiormente esposte all'ambiente esterno, possa avviare la cascata infiammatoria responsabile dello sviluppo della CRS (5). Dal punto di vista terapeutico, sia CCAD che AFRS beneficiano della terapia standard della CRSwNP: chirurgia endoscopica e corticosteroidi locali (2). La recidiva post-chirurgica è rara nei pazienti con CCAD. I pazienti affetti da AFRS resistente, invece, possono beneficiare della terapia con, a seconda dei casi, omalizumab, mepolizumab o dupilumab (2, 6). In tutti i casi di CCAD e AFRS è fondamentale valutare come approccio terapeutico l'immunoterapia allergene-specifica, l'unica vera terapia *disease modifying* a nostra disposizione (2).

Per questi motivi, nella pratica clinica del nostro centro PRGM-C Allergologia e Immunologia Clinica del Policlinico Universitario "D. Casula" di Monserrato (CA), diretto dal professor Stefano Del Giacco, è prassi effettuare gli skin prick test a ogni paziente affetto da CRSwNP, seguiti da eventuale valutazione delle IgE specifiche in previsione di un eventuale percorso di immunoterapia allergene-specifica.

SK. *The Role of Allergic Rhinitis in Chronic Rhinosinusitis*. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020 May;40(2):201-214. doi: 10.1016/j.iac.2019.12.010. Epub 2020 Jan 14. PMID: 32278445; PMCID: PMC7472891.

3. Dykewicz MS, Rodrigues JM, Slavin RG. *Allergic fungal rhinosinusitis*. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Aug;142(2):341-351. doi: 10.1016/j.jaci.2018.06.023. PMID: 30080526.

4. Davies, C.; Wu, F.; Huang, E.Y.; Takashima, M.; Rowan, N.R.; Ahmed, O.G. *Central Compartment Atopic Disease as a Pathophysiologically Distinct Subtype of Chronic Rhinosinusitis: A Scoping Review*. *Sinusitis* 2023, 7, 12-26. <https://doi.org/10.3390/sinusitis7020003>

5. Rubel KE, Lubner RJ, Lopez AA, Li P, Huang LC, Sheng Q, Wu J, Wise SK, DelGaudio JM, Chandra RK, Chowdhury N, Turner JH. *Inflammatory characteristics of central compartment atopic disease*. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2023 Dec;13(12):2133-2143. doi: 10.1002/alr.23207. Epub 2023 Jul 1. PMID: 37302116; PMCID: PMC10711148.

6. Im YH, Stybayeva G, Hwang SH. *Short-Term Efficacy of Biologics in Recalcitrant Allergic Fungal Rhinosinusitis: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2025 Jun 24. doi: 10.1002/ohn.1339. Epub ahead of print. PMID: 40552669.



### Bibliografia

1. Stevens WW, Schleimer RP, Kern RC. *Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps*. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 Jul-Aug;4(4):565-72. doi: 10.1016/j.jaip.2016.04.012. PMID: 27393770; PMCID: PMC4939220.

2. Helman SN, Barrow E, Edwards T, DelGaudio JM, Levy JM, Wise



**A**nche se forse non tutti sono consapevoli, esistono numerosi esempi che dimostrano chiaramente come l'intelligenza artificiale (IA) faccia già parte della nostra quotidianità e lo sarà sempre di più in futuro. L'IA è un mondo in rapida evoluzione che sta rivoluzionando molteplici settori, incluso ovviamente quello sanitario. In questo numero del Notiziario Allergologico pubblichiamo un articolo che tratterà specificatamente dell'utilità della IA in campo allergologico, e su questo tema rimandiamo quindi il lettore alla lettura dello stesso.

Tra i vari campi di applicazione dell'IA (ovviamente di gran lunga meno importante di quello sanitario) ricordo quello per il quale sarebbe possibile, grazie all'IA, essere in grado di interpretare in futuro il linguaggio degli animali e capire mediante quali modalità gli animali comunicano tra loro. Come proprietario di un cane (Frodo, un trovatello simil pointer molto affettuoso che vorrebbe abbracciare chiunque incroci il suo sguardo) mi è capitato spesso di osservare che gli manchi solo la parola (immagino che molti proprietari di cani condividano con me questa sensazione). In effetti non è così; ai cani e in genere agli animali non manca la parola, ma semplicemente usano un linguaggio diverso da quello umano. A chi però non piacerebbe riuscire a decodificare il loro linguaggio e raggiungere così una maggiore profondità di rapporto con il proprio amico a 4 zampe comprendendo più a fondo il significato



dei loro vocalizzi, di certi sguardi o della postura che tendono ad assumere, ovvero le emozioni o le situazioni di stress che provano e il loro stato di salute?

Per esempio, che cosa penserà Frodo quando seduto "a mo' di statua di porcellana" rivolge lo sguardo all'infinito? Starà meditando sul senso della vita? Ovviamente, non è realistico aspettarsi di saperlo anche in futuro.

**A**lthough perhaps not everyone is aware of it, there are numerous examples that clearly demonstrate how artificial intelligence (AI) is already part of our daily lives and will become increasingly so in the future. AI is a rapidly evolving field that is revolutionising many sectors, including, of course, healthcare. In this issue of Notiziario Allergologico, we are publishing an article that will specifically address the usefulness of



AI in the field of allergology, and we therefore refer readers to this article for more information on this topic. Among the various fields of application of AI (obviously far less important than healthcare), I recall one in which, thanks to AI, it may be possible in the future to interpret the language of animals and understand how they communicate with each other. As a dog owner (Frodo, a very affectionate pointer-like stray who would like to hug anyone who catches his eye), I have often observed that the only thing he lacks is speech (I imagine that many dog owners share this feeling with me). In fact, this is not the case; dogs and animals in general do not lack speech, but simply use a language different from that of humans. But who wouldn't like to be able to decode their language and thus achieve a deeper relationship with their four-legged friend by understanding more fully the meaning of their vocalisations, certain looks or the posture they tend to assume, i.e. the emotions or stressful situations they experience and their state of health?

For example, what is Frodo thinking when he sits 'like a porcelain statue' and stares into the distance? Is he meditating on the meaning of life? Obviously, it is not realistic to expect to know this in the future either.

Aunque quizá no todo el mundo lo sepa, hay numerosos ejemplos que demuestran claramente cómo la inteligencia artificial (IA) ya forma parte de nuestra vida cotidiana y lo hará cada vez más en el futuro. La IA es un mundo que evoluciona rápidamente y que está revolucionando muchos sectores, incluido, por supuesto, el ámbito sanitario. En este número del Notiziario Allergologico publicamos un artículo que trata específicamente de la utilidad de la IA en el campo de la alergología, por lo que remitimos al lector a dicho artículo.

Entre los diversos campos de aplicación de la IA (naturalmente mucho menos importantes que el de la salud), me gustaría mencionar aquél en el que sería posible, gracias a la IA, interpretar en un futuro el lenguaje de los anima-

les y comprender las formas en que éstos se comunican entre ellos.

Como dueño de un perro (Frodo, un mestizo muy cariñoso parecido a un pointer al que le gustaría abrazar a cualquiera que se cruce en su camino), a menudo he sentido que sólo le falta hablar (me imagino que muchos dueños de perros comprenderán este sentimiento). De hecho, no es así; los perros y los animales en general no carecen de habla, simplemente utilizan un lenguaje distinto al de los humanos. Sin embargo, ¿a quién no le gustaría poder descifrar su lenguaje y lograr así una relación más profunda con su amigo de cuatro patas, comprendiendo más a fondo el significado de sus vocalizaciones, ciertas miradas o la postura que suele adoptar, o las emociones o situaciones de estrés que experimenta y su estado de salud?

Por ejemplo, ¿en qué pensará Frodo cuando se sienta "como una estatua de porcelana" y dirige su mirada al infinito? ¿Está meditando sobre el sentido de la vida? Por supuesto, no es realista esperar saberlo tampoco en el futuro.



## ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

## INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

Il Notiziario Allergologico è una pubblicazione quadrimestrale di aggiornamento nel campo della Allergologia e delle discipline a essa correlate, rivolta ai Medici e ai Ricercatori. Il Notiziario Allergologico non pubblica articoli sperimentali, ma aggiornamenti e rassegne concordati con il Direttore responsabile e gli Autori, sia per quanto riguarda i contenuti che la lunghezza. Le affermazioni e le opinioni espresse negli articoli sono quelle degli Autori e non esprimono necessariamente il parere del Direttore responsabile o della Redazione.

- I manoscritti per la pubblicazione devono essere inviati tramite posta elettronica a:  
[redazione@lofarma.it](mailto:redazione@lofarma.it)  
Nei manoscritti, oltre al nome completo degli Autori, dovrà essere indicata l'affiliazione degli stessi e l'indirizzo postale dell'Autore al quale verranno inviate le bozze.
- Il testo dovrà essere in formato Word o analogo, senza usare programmi di impaginazione specifici.
- Le illustrazioni, le fotografie e le tabelle dovranno essere salvate e inviate in file separati (formati JPG, TIFF, PDF).

Notiziario Allergologico is a quarterly publication for updates in the field of Allergy and related disciplines, aimed at Physicians and Researchers. Notiziario Allergologico does not publish experimental articles, but updates and reviews agreed upon with the Editor in Chief and Authors, both in content and length. The statements and opinions expressed in the articles are those of the Authors and do not necessarily express the views of the Editor in Chief or the Editorial Staff.

- Manuscripts for publication should be sent by e-mail to:  
[redazione@lofarma.it](mailto:redazione@lofarma.it)  
In manuscripts, in addition to the Authors' full name, the Authors' affiliation and the mailing address of the Author to whom the drafts will be sent must be indicated.
- The text should be in Word or similar format, without using specific layout programs.
- Illustrations, photographs and tables should be saved and sent in separate files (JPG, TIFF, PDF formats).

El Notiziario Allergologico es una publicación cuatrimestral de actualización en el sector de la Alergología y disciplinas afines, dirigida a Médicos e Investigadores. El Notiziario Allergologico no publica artículos experimentales, sino actualizaciones y revisiones concertadas con el Director editorial y los Autores, tanto en contenido como en extensión. Las afirmaciones y opiniones expresadas en los artículos son las de los Autores y no reflejan necesariamente la opinión del Director editorial o de la Redacción.

- Los manuscritos para la publicación deben enviarse por correo electrónico a:  
[redazione@lofarma.it](mailto:redazione@lofarma.it)  
En los manuscritos, además del nombre completo del Autor o Autores, deberá figurar su afiliación y la dirección postal del Autor a la que se enviarán los borradores.
- El texto debe estar en formato Word o similar, sin utilizar programas específicos de maquetación.
- Las ilustraciones, las fotografías y las tablas deben guardarse y enviarse en archivos separados (formatos JPG, TIFF, PDF).

Scarica, tramite QR code,  
le istruzioni per gli autori  
in formato PDF.



ITALIANO

Download, via QR code,  
instructions for authors  
in PDF format.



ENGLISH

Descarga, mediante código QR,  
instrucciones para autores  
en formato PDF.



ESPAÑOL

PRESENT AND FUTURE JUST IN ONE BREATH



**Lofarma** 1945

Viale Cassala, 40 - 20143 Milan, Italy

