

INTERNATIONAL

NOTIZIARIO ALLERGOLOGICO

ISSN 2038-2553

2026 • Vol. 44 • n. 1

**Stress psicologico
e malattie allergiche**

**Psychological stress
and allergic diseases**

**Estrés psicológico
y patologías alérgicas**

**Diagnosi "no-biopsy"
di celiachia nell'adulto**

**"No-biopsy" diagnosis
of coeliac disease in adults**

**Diagnóstico "sin biopsia"
de celiacía en adulto**

**Update dell'allergia
alla frutta a guscio**

Update on nut allergy

**Actualización sobre
las alergias a los frutos secos**



NOTIZIARIO ALLERGOLOGICO

2026 • Vol. 44 • n. 1

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



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
www.lofarma.it
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 130

Discover the story of the cover image on page 131

Descubre la historia de la imagen de portada en la página 131

INDICE

Notiziario Allergologico, 2026 Vol. 44, n. 1

EDITORIALE

2

Gianni Mistrello

In Memoria del **Prof. Arsenio Corrado Negrini**

Commento di Gianni Mistrello

4

Commento di Renato Ariano

5



AGGIORNAMENTI

Stress psicologico e malattie allergiche

6

Zunno R

Diagnosi di Celiachia nell'adulto: approccio "No-biopsy"

15

Marchetti F, Lungaro L, Caio G

Update dell'allergia alla frutta a guscio

26

Sarti L, Catamerò F



RECENSIONI

Comorbidità dell'intolleranza all'istamina in un caso di allergia polivalente

37

Wojas O et al.

Pancreatite acuta in seguito ad anafilassi indotta da cibo

38

Wiese J et al.

Allergia al pesce: scala di allergenicità dei pesci e ruolo predittivo di epitopi della parvalbumina nella popolazione cinese

39

Wai CYY et al.

Siamo sicuri che una compromissione dell'epitelio intestinale sia l'unica responsabile di una sensibilizzazione ad allergeni alimentari?

41

Asero R et al.



LOFARMA ACADEMY

Franco Frati

L'immunoterapia specifica in età pediatrica

43

Trincianti C

Flogosi eosinofila: esperienza clinica

44

Canalis S

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

Il premio Nobel per la Medicina 2025 è stato assegnato a tre ricercatori, Shimon Sakaguchi, Mary E. Brunkow e Fred Ramsdell, i quali svolgendo le loro ricerche su aspetti diversi ma complementari, hanno dimostrato che il controllo dell'auto-tolleranza immunologica non si esaurisce nella selezione operata dal timo (tolleranza centrale) ma che questa capacità si estende anche a livello periferico (tolleranza periferica). In particolare, Sakaguchi fu tra i primi a identificare l'esistenza di una sottoclasse di linfociti T in grado di sopprimere risposte auto-aggressive (malattie autoimmuni) mentre Brunkow e Ramsdell, lavorando su possibili correlazioni tra mutazioni genetiche e malattie autoimmuni, riuscirono a identificare, prima in un modello murino e successivamente in una forma severa e rara di autoimmunità infantile (sindrome IPEX), il gene chiave della proteina Fox p3 (Forkhead Box p3), fondamentale per lo sviluppo della suddetta sottoclasse di linfociti T. L'unione di queste due scoperte ha quindi contribuito a delineare una nuova popolazione cellulare adibita alla regolazione del sistema immunitario e per la quale è stato coniato il termine linfociti T ad attività regolatoria (Treg). Con il progredire delle ricerche le cellule Treg sono state oggetto di numerose indagini scientifiche che hanno consentito di migliorare la comprensione delle modalità (rilascio di particolari citochine) mediante le quali queste cellule svolgono un ruolo fondamentale nell'omeostasi e nella tolleranza immunologica, oltre che favorire l'interruzione delle risposte immunitarie precedentemente innescate a seguito del contatto con agenti invasori. Oggi i linfociti T reg sono visti sia come possibili bersagli (tumori) che come potenziali strumenti terapeutici (malattie autoimmuni, trapianti). Il loro coinvolgimento non finisce qui; esistono infatti una serie di evidenze in base alle quali i linfociti Treg sarebbero cruciali anche nelle malattie allergiche, in virtù della loro capacità di mantenere una tolleranza periferica nei confronti di sostanze innocue come gli allergeni, prevenendo o inibendo la produzio-

ne di anticorpi IgE specifici mediata da una iperreattività dei linfociti Th2. Una carenza o un malfunzionamento dei linfociti Treg aumenta il rischio di sviluppare allergie sia di tipo respiratorio che alimentare e uno dei meccanismi mediante il quale l'immunoterapia allergene-specifica esprime la sua efficacia terapeutica si basa proprio sulla capacità di potenziarne l'attività, neutralizzando così la risposta allergica.

Dopo questa premessa doverosa per la nostra rivista passiamo a presentare gli articoli di questo numero del Notiziario Allergologico, che seppur non riferibili al tema trattato in precedenza non per questo sono meno importanti. Iniziamo con il contributo della Dottoressa Zunno, che ci ricorda come lo stato di benessere di un individuo sia in generale il risultato di un equilibrio complesso tra mente e corpo e come uno stress psicologico, che si presenta spesso in comorbidità con numerose patologie, possa modificare la gravità delle stesse. Esistono oggi numerose evidenze secondo le quali anche le malattie allergiche possono associarsi a uno stress psicologico; la persistenza poi dello stesso in pazienti allergici potrebbe ripercuotersi negativamente sul loro sistema neuro-immunologico modificando il rapporto Th1/Th2 a favore di quest'ultimo e conseguentemente determinare un inasprimento dei sintomi. Da qui, conclude l'autrice, l'importanza di valutare nei pazienti affetti da patologie allergiche, ancor più se alelessitimici, la componente psicologica e nel caso impostare un approccio multidisciplinare che preveda anche un sostegno psicoterapeutico.

La frutta a guscio (frutta secca), o meglio i semi commestibili da loro derivati, sta diventando, soprattutto nella popolazione pediatrica, tra gli alimenti più a rischio di provocare reazioni allergiche nei confronti di determinate proteine in essi contenuti. Di questa particolare allergia ne trattano in maniera esaustiva la Dottoressa Sarti insieme al Dottor Catamerò, sottolineando che negli ultimi anni si sta assistendo a un incremento significativo della sua prevalenza, legato molto probabilmente a un maggior

consumo di frutta secca usata anche come ingrediente nella preparazione di snack o in pasticceria. Noci, nocciole, mandorle, pinoli, pistacchi sono i tipi di frutta secca più consumati. Pur appartenendo a famiglie diverse, essi contengono, come ben precisato nell'articolo, diversi allergeni caratterizzati da un certo grado di omologia di sequenza amminoacidica sia tra loro (*seed storage and lipid transfer proteins, oleosins*) che nei confronti di allergeni derivati da pollini (Betulacee) quali le profiline e le PR-10 (*pathogenesis-related proteins*)*. Mentre i primi sono principalmente responsabili delle cosiddette sensibilizzazioni primarie, i secondi sono in genere dipendenti dalla sensibilizzazione ai pollini e dare quindi origine, nella fase diagnostica, a risposte falsamente positive per un fenomeno di cross-reattività. Da qui, come ricordato dagli autori, la difficoltà dell'approccio diagnostico che deve fondarsi su una integrazione di diversi test (importante la caratterizzazione molecolare) ed eventualmente sull'esecuzione del test di provocazione orale. I sintomi clinici dell'allergia alla frutta a guscio variano per severità (inclusa l'anafilassi) e a secondo del pattern di sensibilizzazione alle molecole allergeniche. Molto utili dal punto di vista pratico le osservazioni sull'approccio terapeutico basato su una dieta di eliminazione che, soprattutto nei bambini, non deve comportare, se non necessaria, una restrizione dietetica generalizzata e prolungata. Da qui quindi l'importanza di una fenotipizzazione dei pazienti per distinguere quelli a elevato rischio di anafilassi da quelli con manifestazioni più lievi e localizzate e per limitare l'impatto negativo sulla qualità di vita degli stessi, incluso l'eventuale stress psicologico i cui effetti, come ricordato nel precedente articolo, potrebbero contribuire a inasprire i sintomi.

Concludiamo questo numero con il contributo del Prof. Caio e collaboratrici che dopo aver chiarito gli elementi distintivi riguardanti i vari disordini glutine relati, hanno poi concentrato la loro attenzione sulla celiachia. Come noto, lo sviluppo di questa malattia è associato all'ingestione di glutine che, in soggetti geneticamente predispo-

sti, innesca nei confronti della componente gliadina una risposta infiammatoria nell'intestino tenue che può portare ad atrofia dei villi e a malassorbimento. Gli autori, con un'apprezzabile chiarezza espositiva, arricchiscono il loro contributo integrandolo con una serie di raccomandazioni pratiche e *take-home message* sulla gestione clinica della celiachia e in particolare sull'approccio diagnostico in accordo con le nuove linee guida che hanno revisionato le precedenti sia sul significato da attribuire ai vari test sierologici che ai profili istologici/endoscopici. Analizzati nel loro insieme essi potrebbero non rendere necessario, a fini diagnostici, l'impiego di procedure invasive come le biopsie duodenali, almeno in gruppi di pazienti adulti e selezionati. Tra questi, da rilevare l'importanza in fase diagnostica del titolo sierologico di anticorpi IgA anti-transglutaminasi quando particolarmente elevato ($\geq$ volte il limite superiore della norma). Gli autori concludono osservando che malgrado i miglioramenti significativi a cui si è assistito negli ultimi anni su diagnosi, patologia e storia naturale della celiachia, ulteriori studi si rendono necessari per colmare le lacune conoscitive che ancora persistono.

**da sottolineare che le arachidi, a differenza di quanto molti possono pensare, non rientrano nella frutta secca, perché sono in realtà delle leguminose. Ciò non esclude che gli allergeni in esse presenti mostrino un certo livello di omologia con quelli presenti nei vari tipi di frutta secca.*



MEMORIA

Commento di Gianni Mistrello

Apprendo con una certa commozione la scomparsa del **Prof. Negrini**. Egli ha fatto parte del cosiddetto “cerchio magico” dei dodici apostoli, un gruppo di medici che insieme al Dr. Centanni (Direttore Generale di Lofarma scomparso qualche anno fa) sono stati i pionieri dell’allergologia in Italia. Ho avuto occasione di passare piacevolmente del tempo insieme a lui in occasione di Congressi discutendo su qualche presentazione scientifica particolarmente interessante; ricordo la sua curiosità nel voler capire in maniera più approfondita le metodologie che ai tempi si applicavano nella standardizzazione degli estratti usati per l’immunoterapia specifica. Tale curiosità è rimasta immutata anche quando ha lasciato, per ragioni di età, il suo incarico presso l’Ospedale San Martino e in varie occasioni mi telefonava per avere aggiornamenti sul tema. Mi unisco quindi, insieme a miei colleghi di Lofarma, al necrologio dell’amico Renato Ariano in memoria del Prof. Negrini che doverosamente pubblichiamo sul Notiziario.

Gianni Mistrello

Commento di Renato Ariano

In Memoria del Prof. **Arsenio Corrado Negrini**: Il Padre dell'Allergologia Genovese.
È venuto a mancare, a Genova, all'età di 97 anni, il Professor Arsenio Corrado Negrini. Con la sua scomparsa, la medicina italiana perde non solo un pioniere dell'allergologia, ma un esempio raro di medico umanista, capace di coniugare la scienza con una vasta cultura artistica e letteraria.

Nato nel 1928, il Prof. Negrini ha dedicato la sua vita allo studio e alla cura delle patologie allergiche quando la disciplina era ancora agli albori, inaugurando nel 1977, presso l'Ospedale San Martino di Genova, uno dei primi Servizi Autonomi esistenti in Italia.

Tra i suoi contributi più significativi:

- Pioniere in Italia: È stato tra i primi a intuire il legame profondo tra l'ambiente, lo stile di vita moderno e l'aumento esponenziale delle patologie allergiche. Difatti, è stato tra i primi, in Italia, presso il suo Ospedale, a utilizzare in Allergologia i campionatori di pollini aero-dispersi (Burkard) per i bollettini dei pollini allergenici.
- Divulgatore instancabile: Molti lo ricordano per le sue partecipazioni alla storica rubrica "Dica 33" su Primocanale, dove con garbo e chiarezza spiegava ai cittadini l'importanza della prevenzione e dell' "ipotesi igienica".
- L'aneddoto della "pecora in casa": In una celebre intervista, spiegò l'impennata delle allergie a Genova (passate dal 5% degli anni '50 al 30% odierno) attraverso la cosiddetta ipotesi igienica. Con la sua tipica ironia colta, sosteneva che i bambini moderni fossero "troppo puliti" e che, per evitare allergie, paradossalmente avrebbero dovuto vivere più a contatto con la natura e gli animali, citando come esempio ideale la convivenza con "il coniglio, la pecora o il bue".
- È stato una figura importante anche per l'AAIITO (Associazione Allergologi Immunologi Italiani Territoriali e Ospedalieri), che lo ha recentemente ricordato come "uomo di straordinario rigore scientifico e sensibilità".

Chi, come il sottoscritto, ha avuto il privilegio di collaborare con lui alla stesura di lavori scientifici, lo ricorda come un professionista serio e rigoroso, sempre guidato da un'educazione d'altri tempi. La sua visione della medicina metteva sempre il paziente al centro, non come numero, ma come persona.

La città di Genova e l'intera comunità scientifica si stringono attorno alla famiglia, onorando la memoria di un uomo che ha saputo rendere la scienza più vicina alla gente.

Renato Ariano



Stress psicologico e malattie allergiche

Dr.ssa Roberta Zunno

*Psicologa spec. in Psicoterapia strategica
a orientamento neuroscientifico,
ASL Salerno*

1. Stress psicologico e salute

Mente e corpo si scambiano di continuo informazioni emozionali per cui in ambito neuroscientifico si parla sempre più di “prospettiva psicosomatica”, ovvero di integrazione tra psiche e soma, dove con psicosomatica possiamo intendere una “visione del mondo” nella quale mente e corpo sono in continuo e imprescindibile dialogo. Gli studi di Engel sul modello bio-psico-sociale (1) hanno sottolineato che la salute non è

una condizione statica ma il risultato di un equilibrio dinamico tra diversi fattori di natura individuale, sociale e ambientale, definiti determinanti della salute. In quest’ottica, un aspetto importante da sottolineare è che anche la percezione del proprio stato di salute influenza la salute. Ad esempio, le aspettative riguardanti l’intensità del prurito possono svolgere un ruolo nella percezione del prurito stesso, che può essere modulato dalle cognizioni e

dal comportamento del paziente, con la messa in atto ad esempio di rituali ossessivi caratterizzati da graffi e costante manipolazione della pelle (2). A loro volta tali lesioni cutanee possono peggiorare la condizione emotiva dei pazienti con prurito cronico, che riferiscono di sentirsi imbarazzati e stigmatizzati e di avere un rapporto negativo con la propria immagine corporea più del gruppo di controllo (3). Vari studi hanno infatti mostrato un’elevata comorbidità tra prurito, stress, sintomi ansioso-depressivi e disturbi del sonno (4-6) (Figura 1).

Secondo gli studi di Damasio (7) la percezione del proprio stato di salute è il risultato complessivo di condizioni fisiche, quali malattie in atto, predisposizioni genetiche, attività immuno-infiammatoria, condizione ormonale etc., e l’elaborazione mentale di pensieri, affetti, ricordi, attese, esperienze passate, fantasie. In tal senso, i processi che sperimentiamo come mentali sono in realtà rappresentazioni del corpo nel cervello: il cervello registra gli stimoli interni o esterni costruendo mappe del

RIASSUNTO

Parole chiave

• Alessitimia • Allergie • Ansia • Depressione • Sistema immunitario • Stress

La ricerca scientifica evidenzia che lo stress psicologico svolge un ruolo rilevante nei processi fisiopatologici associati alle patologie allergiche, influenzando notevolmente la qualità della vita dei pazienti e il modo con cui vivono la malattia. I dati mostrano una prevalenza maggiore di stress, disturbi d’ansia, disturbi dell’umore, disturbi del sonno, nei pazienti allergici rispetto alla popolazione generale. Pertanto, è importante valutare la componente psicologica delle patologie allergiche e prevedere un intervento multidisciplinare che integri il percorso terapeutico con il sostegno psicologico e la psicoterapia, soprattutto ad approccio integrato mente-corpo.



corpo, cioè immagini mentali che riguardano eventi sia attuali sia informazioni già immagazzinate in memoria. Le mappe del corpo vengono elaborate attraverso un doppio canale: *bottom-up* e *top-down*. La direzione *bottom-up* riguarda tutte le informazioni fisiologiche che viaggiano dalla periferia del nostro corpo al sistema nervoso centrale, mentre la direzione *top-down* riguarda tutti i processi cognitivi ed emotivi di livello corticale superiore che collegano la condizione psicofisica attuale alla storia di vita della persona (7, 8). I due circuiti sono in continuo dialogo tra loro e proprio questi continui scambi vengono considerati alla base dello stato di salute, che possono fungere sia da fattori di protezione che di rischio, a seconda della loro funzionalità. Adottare un punto di vista integrato mente-corpo risulta fondamentale nello studio dei fattori di rischio e di protezione che influiscono sulle condizioni di salute dell'individuo nel corso della sua vita. Un fattore di rischio per la salute, che numerose ricerche hanno mostrato essere in comorbidità con numerose patologie croniche, è lo stress psicologico. La letteratura considera lo stress come un processo complesso, articolato tra esposizione a fattori ambientali stressanti, valutazione soggettiva dello stressor, attivazione dei sistemi di risposta fisiologica e conseguenze sulla salute (9). I principali assi dello stress, l'asse Nervoso Simpatico, l'asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene e l'asse dell'Infiammazione Neurogena, hanno azioni dirette sul sistema respiratorio, cardiocircolatorio e digestivo e influen-



Figura 1



Il prurito e l'ansia generano un circolo vizioso, che porta a una percezione più intensa del prurito e al comportamento ad esso collegato. Lo stress può peggiorare l'ansia, e la cognizione può esercitare un feedback positivo o negativo all'interno di questo processo. Fonte figura: (5)

zano il funzionamento di tutto l'organismo, da un punto di vista emotivo, mentale e corporeo, con continue interazioni reciproche, interferendo con il sistema immunitario (10). Mentre lo stress acuto provoca una risposta neuro-endocrino-immunitaria importante ma transitoria, lo stress cronico ha un effetto infiammatorio sul sistema immunitario, stimolando l'attivazione di cellule pro-infiammatorie e alterando la produzione di citochine (10). Una condizione stressante cronica, caratterizzata da un elevato carico psico-emotivo, infatti, può alterare la risposta immunitaria inducendo infiammazione, come evidenziato dalla più recente ricerca nel campo dell'epigenetica (11). I fattori ambientali possono generare importanti e permanenti alterazioni del fenotipo, con effetti immediati e a

lungo termine, non solo nell'individuo esposto, ma possono essere trasmesse anche alle generazioni successive, e in tal caso si potrebbe parlare di "ereditarietà epigenetica transgenerazionale" (12).

Le evidenze hanno osservato come lo stress psicologico materno durante la gravidanza possa risultare uno dei fattori in grado di contribuire alla modulazione delle traiettorie immunitarie della prole, con modificazioni dei sistemi di regolazione endocrina e immunitaria osservabili nel periodo postnatale (13) (Figura 2).

Tali alterazioni potrebbero tradursi, nel periodo postnatale, in una maggiore vulnerabilità allo sviluppo di condizioni atopiche (9). Una revisione sistematica focalizzata sugli effetti dello stress materno prenatale ha mostrato



Figura 2

Analisi dello stress materno prenatale (PMNS), fattori e proprietà

Fattori	Proprietà	Esempi
Tipo di stressor	Neurogenico	Luce Costrizione Scossa elettrica Rotazione Sospensione della coda Cronico lieve imprevedibile
	Psicogenico	Alloggiamento di conspecifici non familiari Ambiente affollato Confronto tra residenti e intrusi Induzione di stress da parte di testimoni o astanti Stress condizionato
Tempistica (finestra di vulnerabilità dello sviluppo del sistema immunitario, FDV o WOV)	Cellule staminali Epatiche Mieloidi Immunocompetenza Memoria*	
Durata/Frequenza	Giornaliero Intermittente Costante	
Specie animale	Primati non umani	<i>Macaca mulatta</i> <i>Saimiri boliviensis</i>
	<i>Suino</i>	<i>Sus scrofa</i>
	<i>Murini</i>	<i>Rattus norvegicus</i> <i>Mus musculus</i>
Sesso	Maschio Femmina	
Età alla valutazione	Neonato Infante Puberale Adulto	

La memoria WOV è esclusivamente post-natale, pertanto non è stata inclusa nell'analisi.

Figura adattata da (13)

che, nella maggior parte delle analisi disponibili, l'esposizione a stress in gravidanza si associa a un aumento del rischio di asma, dermatite atopica, rinite allergica o livelli elevati di IgE nella prole (9). Allo stesso tempo, gli autori sottolineano che elementi come l'elevata eterogeneità metodologica degli studi, le differenze nelle modalità di misurazione dello stress e la presenza di potenziali bias, non rendono sostenibili conclusioni di tipo causale (9).

2. Stress psicologico e allergie

La ricerca scientifica evidenzia come stress psicologico e *distress* emotivo svolgano un ruolo rilevante nei processi fisiopatologici associati alle patologie allergiche, influenzando notevolmente la qualità della vita dei pazienti e il modo con cui vivono la malattia (Figura 3). In particolare, i dati mostrano una prevalenza maggiore di stress, disturbi d'ansia, disturbi dell'umore, disturbi del sonno, rischio suicidario, nei pazienti allergici rispetto alla popolazione generale (4, 5, 14-16) (Figura 4). Inoltre, alcuni disturbi psicologici presentano indici infiammatori superiori alla norma (17), in quanto il cervello è collegato al sistema immunitario attraverso vie endocrine, nervose e linfatiche, tra cui l'asse dello stress. Ad esempio, la depressione è stata confermata come uno stato pro-infiammatorio, in cui alcuni dei marcatori infiammatori elevati, tra cui CRP e IL-12, mostrano una ridotta variabilità, a sostegno di una maggiore omogeneità in termini di fenotipo infiammatorio nella depressione (18) (Figura 5). La presenza di stress psi-



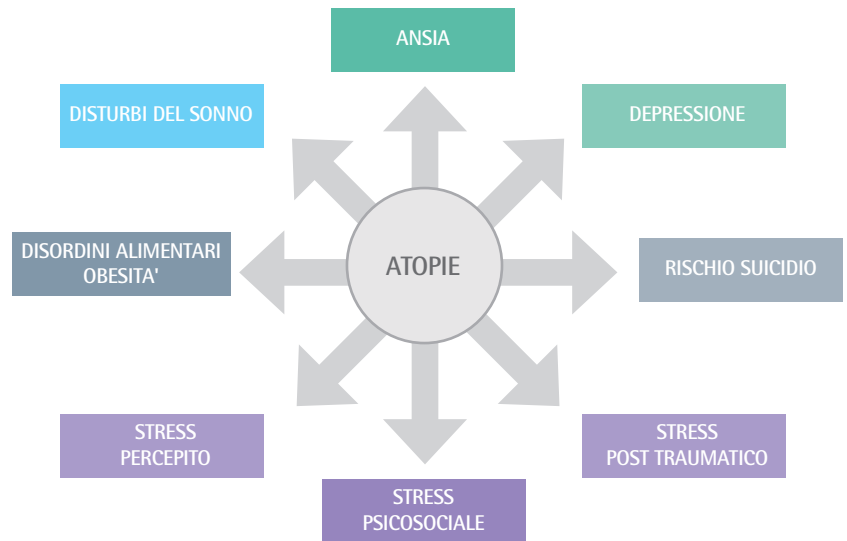
cosociale modula il sistema immunitario e nervoso, e può fungere sia da trigger dell'insorgenza o delle riacutizzazioni di malattia sia può essere generato dal basso grado di qualità di vita dei pazienti, generando un circolo vizioso (4, 6) (Figura 6). Il decorso a lungo termine della malattia, la necessità di un trattamento cronico e le ripetute esacerbazioni sono fonte di stress importante per il paziente, accompagnato da sentimenti di rabbia, vergogna, imbarazzo, isolamento sociale, bassa autostima, che possono sfociare in sintomi ansiosi e/o depressivi. A loro volta, lo stress e l'ansia esacerbano tali sintomi, influenzando il comportamento del paziente e peggiorando la prognosi della malattia e la sua qualità di vita (9, 14). Un quadro analogo emerge nelle forme severe di asma (19), di dermatite atopica (20), e orticaria (21), dove sono stati riscontrati livelli elevati di stress percepito, ansia e sintomi depressivi. La maggior parte di questi studi mostra che la diminuzione dei sintomi clinici risulta correlata a una riduzione dei livelli di stress percepito e della sintomatologia ansioso-depressiva, senza che ciò implichi una relazione causale diretta, ma una co-variazione tra dimensioni cliniche e psicologiche (19-21).

Particolare attenzione va dedicata anche all'anafilassi. Durante lo shock anafilattico, le persone possono sperimentare paura e forte stress emotivo e avere la sensazione di essere in procinto di morire, un'esperienza che può essere vissuta come traumatica. Questa condizione può avere un impatto significativo sulla qualità della vita dei pazienti, influenzando notevolmente la



Figura 3

Rappresentazione riassuntiva delle condizioni psicologiche influenzanti la manifestazione di fenomeni allergici



loro salute fisica e mentale. Le persone che hanno avuto esperienza di shock anafilattico potrebbero sviluppare comorbidità psichiatriche, tra le quali ansia, depressione, disturbo post-traumatico da stress; quindi, è importante essere consapevoli del possibile disagio psichico dei pazienti con anafilassi e considerare la componente psicologica (22, 23). Recentemente, essendo stata sviluppata da Knibb e collaboratori nel 2022 una scala psicometrica per misurare l'impatto del rischio di anafilassi sulla qualità di vita dei pazienti adulti, ne abbiamo prodotto la validazione italiana dal titolo *Anaphylaxis Quality of Life Scale for Adults-Italian Version* (A-QoL-Adults-I) (22). L'obiettivo è

stato quello di fornire ai clinici italiani uno strumento affidabile per valutare la percezione della qualità della vita nei pazienti a rischio anafilassi e l'impatto che tale condizione può avere su di essa, migliorando in tal modo la gestione globale del paziente, considerando sia l'aspetto clinico che psicologico e sociale (22).

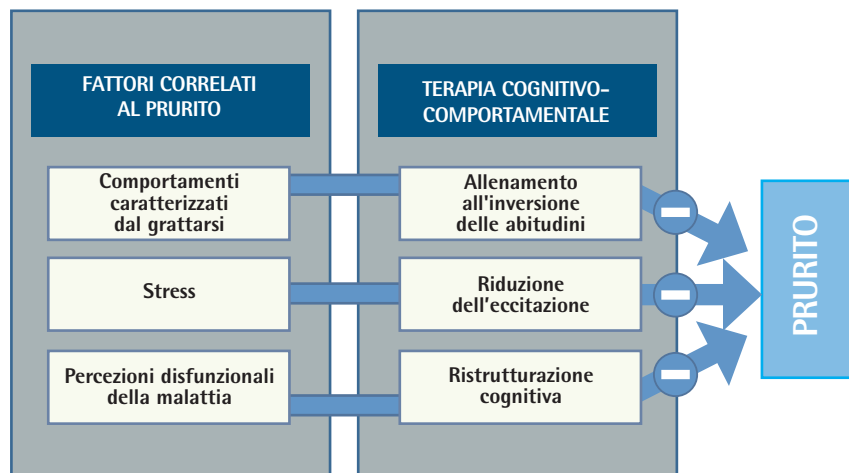
3. Un focus sull'alessitimia

Un altro dato interessante è che sembra essere presente un'alta correlazione tra patologie allergiche e alessitimia (20, 24) (Figura 7). Con il termine alessitimia (25) si intende il "non avere parole per le emozioni" (dal greco *a=* mancan-



Figura 4

Illustrazione di quali interventi psicologici si sono dimostrati utili o potrebbero essere utili nel trattamento del prurito cronico



Fonte figura: (16)

za, *léxis*= parola, *thymòs*= emozione), a causa di una mancanza di collegamento tra la componente psicologica (*feelings*) e la componente biologica (*emotions*) degli affetti, ovvero tra il livello cognitivo-esperienziale dei *feelings* (la consapevolezza soggettiva e la possibilità di descrizione verbale degli stati affettivi) e quelli fisiologico (amigdala, ipotalamo, sistema nervoso autonomo, attivazione neuroendocrina) e motorio-espressivo (es. espressioni facciali, modifiche della postura e del tono di voce) delle *emotions*. L'alessitimia sembra essere un fattore di vulnerabilità trasversale alla base dell'insorgenza di meccanismi di somatizzazione, in quanto presente in tutte le diverse organizzazioni di personalità,

patologie mediche e disturbi psicopatologici (8). La limitata capacità di elaborare le emozioni nelle persone con alessitimia, le predispone cognitivamente ad avere stati affettivi indifferenziati e scarsamente regolati. In questi casi emerge la presenza di una disregolazione emotiva caratterizzata dalla difficoltà a mentalizzare, e quindi a verbalizzare, i propri stati mentali interni che porta a regolare le emozioni attraverso atti impulsivi o comportamenti compulsivi (quali ad esempio le abbuffate di cibo, l'abuso di sostanze, etc.), e una tendenza alla somatizzazione, elementi che peggiorano la qualità di vita e la salute psico-fisica della persona. Poiché le emozioni risultano collegate molto debolmente con le

immagini e con le parole, vengono vissute come sensazioni somatiche, percezioni o impulsi agiti poco differenziati, da cui deriva una modalità di pensiero più orientato all'esterno e verso contenuti concreti, e che rende anche difficile descrivere le proprie emozioni agli altri. Spesso, questa disregolazione emotiva è alla base di malattie psicosomatiche, che coinvolgono direttamente il corpo, per la frequente somatizzazione di tendenze aggressive e autodistruttive (8). Ad esempio, le persone con alessitimia sono più a rischio di sviluppare alcune patologie dermatologiche in quanto le loro difficoltà nella gestione dello stress e nella regolazione delle emozioni intacca il sistema neuroendocrino e immunitario, che sono strettamente collegati con la pelle, densamente innervata da neuroni (26). Infatti, in pazienti affetti da dermatite atopica (20) e orticaria cronica spontanea sono stati trovati tratti elevati di alessitimia e gravi difficoltà nella regolazione delle emozioni (27). La letteratura suggerisce che lo screening per l'alessitimia può essere utile per definire il ruolo della disregolazione emotiva come fattore perpetuante e/o scatenante delle malattie croniche della pelle in alcuni pazienti, e raccomandano la psicoterapia, a integrazione degli interventi terapeutici, con l'obiettivo soprattutto di aiutarli a riconoscere i loro sentimenti e di imparare a utilizzarli come segnali di stress emotivo (26).

4. Le terapie ad approccio integrato mente-corpo

I dati più recenti in letteratura suggeriscono che per la cura delle malattie



allergiche potrebbe risultare maggiormente efficace un approccio multidisciplinare, con un trattamento che prenda in carico il vissuto emotivo della persona nella sua globalità, da un punto di vista mente-corpo (6). Una corretta gestione della malattia richiede una forte motivazione al cambiamento e un rafforzamento della consapevolezza della malattia (*disease awareness*) del paziente e di chi gli è vicino nell'affrontare la propria condizione di salute (*i caregivers*). Per consapevolezza della malattia si intende l'essere consapevoli delle sue caratteristiche, dei comportamenti salutogenici (*health behaviours*) associati, della diagnosi e della prognosi, delle aspettative di vita, a partire dalla rielaborazione personale delle informazioni che sono state fornite al paziente (28). In tal senso, l'attenzione è focalizzata sul paziente, sul suo contesto di vita emotivo e relazionale e sul modo personale di concepire e vivere la malattia, che influiscono sull'accettazione di essa e l'aderenza al trattamento, e che dipende anche dalla modalità di relazione medico-paziente che si struttura attraverso la comunicazione sia verbale che non verbale. Più i pazienti sono consapevoli della malattia e della gestione di essa, anche esplorando le preoccupazioni relative agli interventi terapeutici, più è probabile che la accettino e aderiscano al trattamento in maniera attiva e collaborativa. Vari studi (4, 5, 16) indicano l'importanza di prestare attenzione già in fase di diagnosi agli aspetti psicologici e di inserire un supporto psicologico a integrazione del trattamento farmacologico per garan-

tire una maggiore efficacia nella cura dei pazienti allergici, soprattutto a causa dell'alta comorbidità con i sintomi psicologici, suggerendo ad esempio tecniche di rilassamento e ipnosi sia per attenuare i sintomi che per ridurre l'uso di farmaci, e dei loro potenziali effetti collaterali, con un notevole risparmio per le spese sanitarie (29). Il sostegno

psicologico e le psicoterapie, soprattutto ad approccio integrato mente-corpo, le cui tecniche prevedono l'utilizzo anche del corpo, come ad esempio l'ipnosi e la *mindfulness*, aiutano il paziente ad ascoltare il proprio corpo e i vissuti emotivi collegati ai sintomi, riducendo lo stress psicologico e ridefinendo in termini positivi la propria storia di vita



Figura 5

Riepilogo dei risultati significativi

Marcatore	Meta-analisi delle differenze medie nei parametri immunitari nella depressione rispetto ai controlli sani	Meta-analisi della variabilità: CVR
CRP	▲ nei pazienti g = 0,71; 95%CI: 0,50-0,92	▼ variabilità nei pazienti CVR = 0,85; 95%CI: 0,75-0,98
IL-3	▲ nei pazienti g = 0,60; 95%CI: 0,31-0,89	◀▶ CVR = 0,76; 95%CI: 0,56-1,04
IL-6	▲ nei pazienti g = 0,61; 95%CI: 0,39-0,82	◀▶ CVR = 0,92; 95%CI: 0,81-1,05
IL-12	▲ nei pazienti g = 1,18; 95%CI: 0,74-1,62	▼ variabilità nei pazienti CVR = 0,61; 95%CI: 0,46-0,80
IL-18	▲ nei pazienti g = 1,97; 95%CI: 1,00-2,95	◀▶ CVR = 0,86; 95%CI: 0,67-1,09
sIL-1RA	▲ nei pazienti g = 0,53; 95%CI: 0,18-0,89	◀▶ CVR = 1,00; 95%CI: 0,84-1,20
sIL-2R	▲ nei pazienti g = 0,71; 95% CI: 0,44-0,98	▼ variabilità nei pazienti CVR = 0,85; 95%CI: 0,73-0,99
TNF α	▲ nei pazienti g = 0,54; 95%CI: 0,32-0,76	◀▶ CVR = 0,96; 95% CI: 0,84-1,10

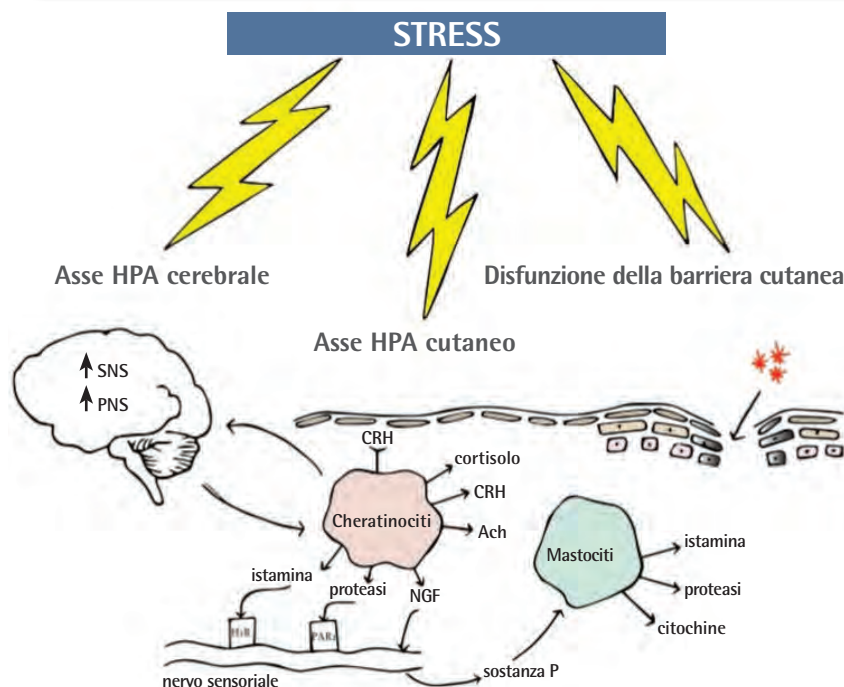
La tabella seguente riassume i risultati delle meta-analisi sulla variabilità e sulle differenze medie dei marcatori infiammatori nella depressione, concordanti tra l'analisi principale e quella di sensibilità

Figura adattata da (18)



Figura 6

Meccanismo del prurito indotto dallo stress



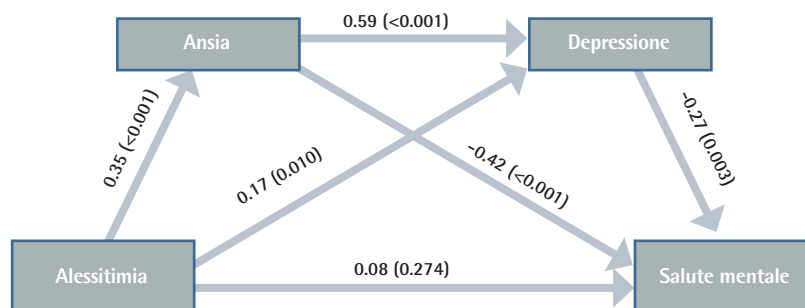
Meccanismi del prurito indotto dallo stress. Lo stress provoca l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) a livello cerebrale e cutaneo e può anche causare disfunzioni della barriera cutanea. Nell'asse HPA cerebrale, lo stress acuto causa un aumento dell'attività del sistema nervoso simpatico (SNS) e un aumento compensatorio del sistema nervoso parasimpatico (SNP), mentre lo stress cronico causa un aumento dell'attività del SNS e una disfunzione del SNP. Ach = acetilcolina; CRH = ormone di rilascio della corticotropina; H1R = recettore dell'istamina 1; NGF = fattore di crescita nervoso; PAR2 = recettore attivato dalla proteasi.

Figura tratta da (4)

e il rapporto con la propria sintomatologia clinica, focalizzandosi sulla valorizzazione della persona e la piena fiducia nelle sue risorse e nei suoi processi di autoguarigione (6, 11, 16, 30). Le terapie ad approccio integrato mente-corpo regolano il sistema immunitario, potenziando la risposta immunitaria e infiammatoria grazie alla modulazione delle aree cerebrali coinvolte nel controllo della risposta di stress, aumentando l'attività del Sistema Nervoso Autonomo Parasimpatico, che stimola il rallentamento, il rilassamento e il recupero, e riducendo la scarica del Siste-

Figura 7

Il ruolo di mediazione dell'ansia e della depressione nella relazione tra alessitimia e salute mentale



Fonte figura: (24)



ma Nervoso Autonomo simpatico, che ha la funzione di accelerare i processi interni del corpo e che è iper-attivato quando l'organismo si prepara a reagire allo stress, sia esterni che interni (11). Le tecniche mente-corpo potrebbero risultare molto utili nelle patologie allergiche anche affiancate a terapie che modificano le abitudini e lo stile di vita del paziente, e lo accompagnano in una ristrutturazione cognitiva ed emotiva del peso che ha la malattia nella sua vita, prestando attenzione agli aspetti emotivi, cognitivi e comportamentali

che fungono da fattori perpetuanti dei sintomi. L'obiettivo delle terapie ad approccio integrato mente-corpo non è, quindi, soltanto quello di ridurre l'effetto dello stress, ma anche di supportare la persona nella ricostruzione della propria storia di vita in una maniera più adattiva e maggiormente "sostenibile" da un punto di vista emotivo, attraverso processi di rielaborazione dei propri vissuti emotivi e di regolazione emotiva, partono dalla possibilità di dare un nome alle proprie emozioni riducendo così la componente alestitimica e la ten-

denza alla somatizzazione. In sintesi, facilitare il dialogo mente-corpo attraverso le terapie mente-corpo e dare la possibilità di verbalizzare tale dialogo, può consentire ai pazienti con patologie allergiche di attingere alle proprie risorse interne e utilizzarle per scoprire nuove modalità di stare in contatto con le proprie emozioni per affrontare lo stress quotidiano, partendo dall'ascolto consapevole e accogliente del proprio corpo, con la conseguente riduzione dei sintomi clinici e il miglioramento della propria qualità di vita.



Bibliografia

1. Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*. 1977 Apr 8;196(4286):129-36. doi: 10.1126/science.847460. PMID: 847460.
2. Stumpf A, Schut C, Schneider G. Psychische Aspekte bei Pruritus und Therapieoptionen [Psychological aspects of pruritus and therapy options]. *Hautarzt*. 2016 Aug;67(8):622-6. German. doi: 10.1007/s00105-016-3825-z. PMID: 27341824
3. Hrehorów E, Salomon J, Matusiak L, et al. Patients with psoriasis feel stigmatized. *Acta Derm Venereol*. 2012 Jan;92(1):67-72. doi: 10.2340/00015555-1193. PMID: 21879243.
4. Golpanian RS, Kim HS, Yosipovitch G. Effects of Stress on Itch. *Clin Ther*. 2020 May;42(5):745-756. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.01.025. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32147148.
5. Sanders KM, Akiyama T. The vicious cycle of itch and anxiety. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 Apr;87:17-26. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.01.009. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29374516; PMCID: PMC5845794.
6. Jafferany M, Patel A. Understanding psychocutaneous disease: psychosocial & psychoneuroimmunologic perspectives. *Int J Dermatol*. 2020 Jan;59(1):8-15. doi: 10.1111/ijd.14629. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31502674.
7. Damasio, A. The feeling of what happens: Body and emotion in the making of consciousness. Harcourt College Publishers. 1999.
8. Lingiardi V., Gazzillo F. La personalità e i suoi disturbi. Valutazione clinica e diagnosi al servizio del trattamento. Raffaello Cortina Editore. 2014.
9. Andersson NW, Hansen MV, Larsen AD, et al. Prenatal maternal stress and atopic diseases in the child: a systematic review of observational human studies. *Allergy*. 2016 Jan;71(1):15-26. doi: 10.1111/all.12762. Epub 2015 Sep 22. PMID: 26395995; PMCID: PMC5054838.
10. Sinisbaldo F, Achilli S. Stress, Emozioni e Salute - Il Manuale per i Professionisti Integrati: Agire su tutti i livelli mente-corpo con un approccio scientifico e multi-disciplinare. MIBES Edizioni. 2022.
11. Bottaccioli AG, Bottaccioli F. Nutrire l'immunità contro Covid-19. Integrare la cura cambiare la sanità. Edra Editore. 2021.



Bibliografia

12. Guerrero-Bosagna C, Skinner MK. Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of phenotype and disease. *Mol Cell Endocrinol*. 2012 May 6;354(1-2):3-8. doi: 10.1016/j.mce.2011.10.004. Epub 2011 Oct 13. PMID: 22020198; PMCID: PMC3312615.
13. Veru F, Laplante DP, Luheshi G, et al. Prenatal maternal stress exposure and immune function in the offspring. *Stress*. 2014 Mar;17(2):133-48. doi: 10.3109/10253890.2013.876404. Epub 2014 Jan 29. PMID: 24417382.
14. Zhao Q, Tominaga M, Toyama S, et al. Effects of Psychological Stress on Spontaneous Itch and Mechanical Allodynia of Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2024 Apr 2;104:adv18685. doi: 10.2340/actadv.v104.18685. PMID: 38566405; PMCID: PMC11000660.
15. Pompili M, Bonanni L, Gualtieri F, et al. Suicidal risks with psoriasis and atopic dermatitis: Systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res*. 2021 Feb;141:110347. doi: 10.1016/j.jpsychores.2020.110347. Epub 2020 Dec 26. PMID: 33453551.
16. Schut C, Mollanazar NK, Kupfer J, et al. Psychological Interventions in the Treatment of Chronic Itch. *Acta Derm Venereol*. 2016 Feb;96(2):157-61. doi: 10.2340/00015555-2177. PMID: 26073701.
17. Schiller S, Rosewich H, Grünwald S, et al. Inborn errors of metabolism leading to neuronal migration defects. *J Inher Metab Dis*. 2020 Jan;43(1):145-155. doi: 10.1002/jimd.12194. Epub 2019 Dec 10. PMID: 31747049.
18. Osimo EF, Pillinger T, Rodriguez IM, et al. Inflammatory markers in depression: A meta-analysis of mean differences and variability in 5,166 patients and 5,083 controls. *Brain Behav Immun*. 2020 Jul;87:901-909. doi: 10.1016/j.bbi.2020.02.010. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32113908; PMCID: PMC7327519.
19. Patella V, Pelaia C, Zunno R, et al. Biologicals decrease psychological distress, anxiety and depression in severe asthma, despite Covid-19 pandemic. *Respir Med*. 2022 Aug-Sep;200:106916. doi: 10.1016/j.rmed.2022.106916. Epub 2022 Jun 27. PMID: 35809428; PMCID: PMC9235286.
20. Patella V, Nettis E, Peduto T, et al. Severe atopic dermatitis treated with anti-interleukin 4Rα reduces the psychological burden in patients with and without alexithymia. *JAAD Int*. 2023 Aug 31;14:19-21. doi: 10.1016/j.jdin.2023.07.020. PMID: 38035127; PMCID: PMC10682665.
21. Patella V, Zunno R, Florio G, et al. Omalizumab improves perceived stress, anxiety, and depression in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Mar;9(3):1402-1404. doi: 10.1016/j.jaip.2020.11.026. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33248284.
22. Patella V, Pierro L, Bosco E, et al. Anaphylaxis Quality of Life Scale for adults: the validation on the Italian allergic patients. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2025 Apr 1. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.390. Epub ahead of print. PMID: 40289815.
23. Knibb RC, Huissoon AP, Baretto R, et al. Development and Validation of the Anaphylaxis Quality of Life Scale for Adults. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 Jun;10(6):1527-1533.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2022.02.023. Epub 2022 Mar 5. PMID: 35259537.
24. Chiricozzi A, Esposito M, Gisondi P, et al. Disease Severity Is Associated with Alexithymia in Patients with Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 2020;236(4):329-335. doi: 10.1159/000507246. Epub 2020 May 5. PMID: 32369808.
25. Nemiah JC, Freyberger H, Sifneos PE. Alexithymia: A view of the psychosomatic process. In Hill OW, *Modern Trends in Psychosomatic Medicine*. 1976, Vol. 3, Butterworths, London, pp. 430-439.
26. Willemsen R, Roseeuw D, Vanderlinden J. Alexithymia and dermatology: the state of the art. *Int J Dermatol*. 2008 Sep;47(9):903-10. doi: 10.1111/j.1365-4632.2008.03726.x. PMID: 18937652.
27. Barbosa F, Freitas J, Barbosa A. Alexithymia in chronic urticaria patients. *Psychol Health Med*. 2011 Mar;16(2):215-24. doi: 10.1080/13548506.2010.525657. PMID: 21328149.
28. Baiardini I, Rogliani P, Santus P, et al. Disease awareness in patients with COPD: measurement and extent. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018 Dec 17;14:1-11. doi: 10.2147/COPD.S179784. PMID: 30587957; PMCID: PMC6301728.
29. Ben-Shoshan M, Blinderman I, Raz A. Psychosocial factors and chronic spontaneous urticaria: a systematic review. *Allergy*. 2013 Feb;68(2):131-41. doi: 10.1111/all.12068. Epub 2012 Nov 12. PMID: 23157275.
30. Sessa, F. *La psicoterapia strategica ad orientamento neuroscientifico. Teoria e applicazioni in contesti clinici e non clinici*. Pensa Editore. 2023.



Diagnosi di Celiachia nell'adulto: approccio "No-biopsy"

Dr.ssa Federica Marchetti^{1,2,3}

Dr.ssa Lisa Lungaro^{1,2}

Prof. Giacomo Caio^{1,2,3}

¹ UOSD Centro Malattia Celiaca

e Patologie Allergiche,

Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara,

Nuovo Arcispedale Sant'Anna

² Dipartimento di Medicina Traslazionale

e per la Romagna, Università di Ferrara

³ Scuola di Specializzazione in Malattie dell'Apparato Digerente, Università di Ferrara

1. Introduzione

I disordini glutine relati sono un insieme di diverse condizioni mediche associate al consumo di glutine le cui 3 forme principali sono la Malattia Celiaca (MC), l'Allergia al Grano e la Sensibilità al glutine/grano non celiaca (NCGWS)

La MC è una patologia immunomediata caratterizzata da un peculiare profilo genetico ed anticorpale, associato alla presenza di specifiche lesioni a livello dell'intestino tenue scatenate da un'agente ambientale, il glutine, introdotto con la dieta. Il glutine è un insieme di proteine alcool-solubili presenti in diversi cereali, fra cui grano, segale, orzo, farro (1, 2, 3). Negli ultimi anni abbiamo assistito a profondi cambiamenti della diagnosi, patogenesi e storia naturale di questa condizione. Altre condizioni che rientrano nello spettro di manifestazioni dei disordini glutine relati sono:

Dermatite erpetiforme (DH)

La dermatite erpetiforme è la manifestazione cutanea specifica della celiachia. Entrambe le malattie si sviluppano in persone sensibili al glu-

RIASSUNTO

Parole chiave

- Malattia Celiaca • Linee guida • Test Sierologici • Dieta Senza Glutine
- Approccio "No biopsy" • Adulti

Acronimi

- MC, Malattia Celiaca • NCGWS, Sensibilità al grano non celiaca
- DH, Dermatite Erpetiforme • Anti-TG2, anticorpi anti-transglutaminasi tissutale 2
- GFD, dieta senza glutine • IgA anti-EMA, anticorpi anti-endomisio
- AGA, anticorpi anti-gliadina IgA • DGP, anticorpi anti-gliadina deamidata
- EGDS, esofagogastroduodenoscopia

Le nuove linee guida aggiornate sulla Malattia Celiaca costituiscono una revisione completa delle precedenti sulla gestione della celiachia e degli altri disturbi glutine-relati, promuovendo un approccio centrato sul paziente, con l'obiettivo di ottimizzare gli esiti clinici e l'uso delle risorse diagnostiche.

Il cambiamento più importante è il possibile approccio diagnostico senza biopsia in alcuni adulti selezionati, con elevati titoli sierologici di IgA anti-TG2 (≥ 10 volte il limite superiore della norma). Oltre a questo, gli anticorpi IgA anti-transglutaminasi 2 rimangono il principale test sierologico, mentre l'uso routinario degli anticorpi IgA anti-endomisio non è più raccomandato come test di conferma. Vengono standardizzati i protocolli biotici duodenali, con almeno quattro biopsie dalla seconda porzione del duodeno e due dal bulbo duodenale, e viene confermata la classificazione di Marsh modificata. Le linee guida propongono inoltre approcci strutturati per la diagnosi della celiachia potenziale e della celiachia sieronegativa. Infine, viene raccomandata la tipizzazione HLA-DQ2/DQ8 solo in casi selezionati per chiarimenti diagnostici.



Figura 1

Approccio per la diagnosi di NCGWS. FODMAP, oligo-, di-, monosaccaridi e polioli fermentabili; NCWS, sensibilità al glutine/grano non celiaca

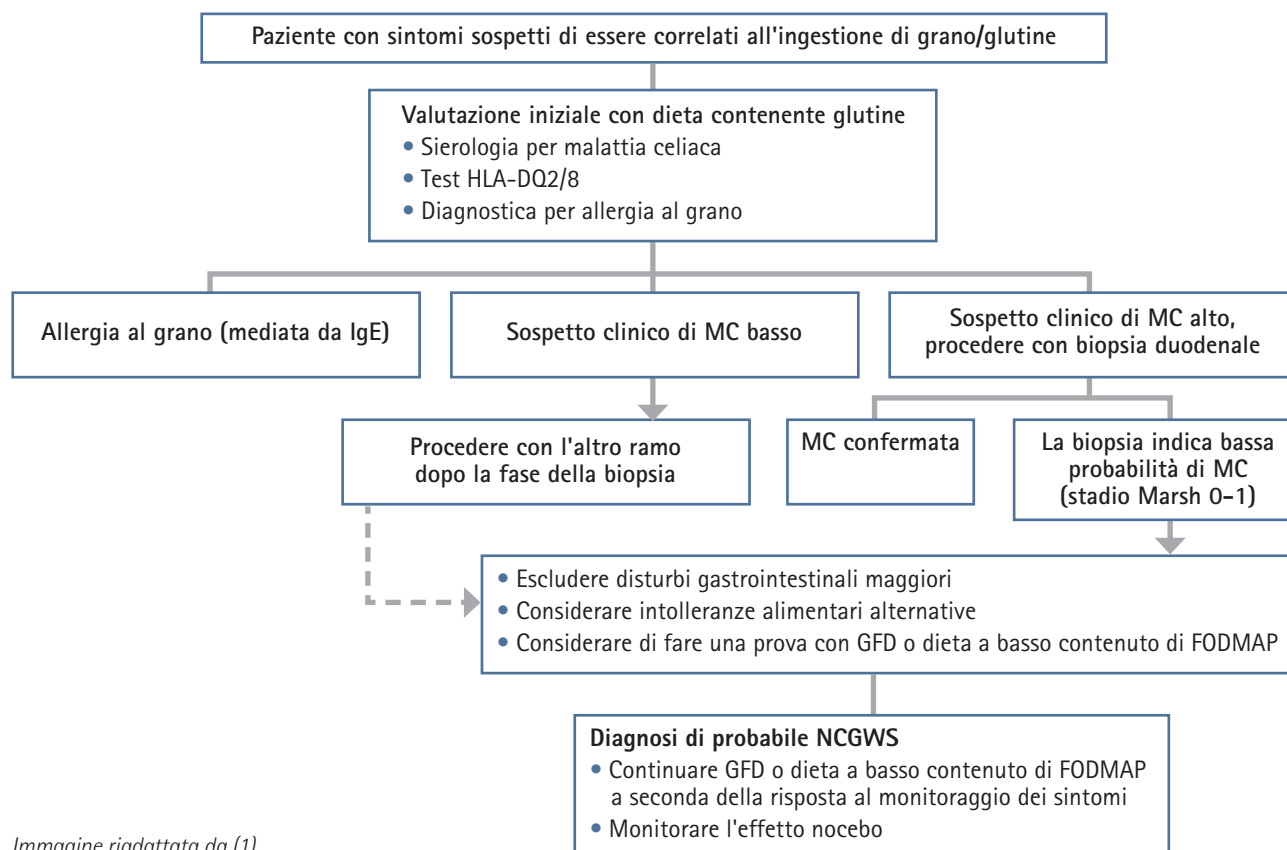


Immagine riadattata da (1).

tine, che condividono quindi gli stessi aplotipi HLA e migliorano con la dieta aglutinata. La diagnosi di DH viene confermata mediante immunofluorescenza diretta su cute perilesionale, che mostra depositi granulari di IgA nel derma papillare, associata a sierologia positiva per gli anticorpi anti-transglutaminasi tissutale 2 (TG2) (4).

Manifestazioni neurologiche correlate al glutine

Le complicanze neurologiche possono rappresentare la prima manifestazione clinica della celiachia e sono riportate nel 10–22% degli adulti affetti; le evidenze scientifiche suggeriscono una correlazione con l'attivazione del sistema immunitario in risposta al glutine. La manifestazione neurologica più frequente è l'atassia

da glutine, di questi pazienti meno del 10% presenta sintomi gastrointestinali, ma solamente un terzo mostra segni di enteropatia alla biopsia intestinale. Altri rari disturbi neurologici descritti in letteratura sono la neuropatia da glutine, l'encefalopatia da glutine, l'epilessia del lobo temporale.

Diversi pazienti riferiscono inoltre lievi disturbi cognitivi, spesso definiti “an-



nebbiamento mentale” (*foggy mind*), che migliorano con la dieta senza glutine, ma che possono ricomparire in caso di contaminazione alimentare. Altrettanto comuni sono la difficoltà di concentrazione e attenzione (1, 5).

Sensibilità al grano non celiaca (NCWGS)

La sensibilità al grano non celiaca è una condizione caratterizzata da sintomi simili a quelli della sindrome dell'intestino irritabile, associati a manifestazioni extra-intestinali. I disturbi compaiono in seguito all'assunzione di glutine e migliorano rapidamente con la sua eliminazione. Per poter sospettare questa condizione è indispensabile escludere la celiachia, l'allergia al grano e altre importanti malattie gastrointestinali, mentre il paziente segue ancora una dieta contenente glutine (1). La Figura 1 riassume l'approccio per formulare la diagnosi di NCWGS.

2. Epidemiologia

e fattori ambientali scatenanti

Negli ultimi 5–6 decenni la prevalenza globale della celiachia è aumentata in modo significativo, nonostante una quota rilevante dei casi rimanga ancora non diagnosticata. La diagnosi è più frequente nel sesso femminile, con un rapporto donne:uomini compreso tra 2:1 e 1,5:1. Nei Paesi occidentali, la prevalenza è stimata intorno allo 0,7% quando la diagnosi viene confermata istologicamente, mentre sale a 1–1,6% negli studi di screening sierologico sulla popolazione generale (1, 6).

La MC può insorgere a qualsiasi età; negli ultimi anni però, si è osservato un netto

aumento delle diagnosi in età pediatrica, soprattutto tra bambini più grandi e adolescenti, aumentando l'età mediana alla diagnosi (7). Questo cambiamento è probabilmente legato a una maggiore capacità di riconoscere forme lievi o asintomatiche, favorita dall'uso diffuso di test sierologici molto specifici, come gli anticorpi anti-endomisio e anti-transglutaminasi (anti-TG2).

Affinché si sviluppi la MC è fondamentale l'esposizione al glutine: dopo l'ingestione, i peptidi del glutine, resistendo alla digestione completa nel tratto gastrointestinale, danno origine a frammenti immunogenici. Questi frammenti vengono presentati alle cellule T specifiche per la gliadina in modo dipendente dagli HLA-DQ2 o HLA-DQ8, innescando una risposta infiammatoria nell'intestino tenue che può portare ad atrofia dei villi e a malassorbimento (1, 8). Infatti, la presenza degli alleli HLA di rischio è un fattore necessario, ma non sufficiente, per lo sviluppo della celiachia. I geni HLA spiegano solo circa il 35–40% del rischio genetico complessivo, evidenziando il ruolo rilevante di un gran numero di geni non-HLA coinvolti nei meccanismi immunitari alla base della malattia (9). Tuttavia, la perdita della tolleranza al glutine può verificarsi a qualsiasi età, come conseguenza di fattori scatenanti aggiuntivi oltre al glutine stesso, tra i quali sono compresi le infezioni gastrointestinali, alcuni farmaci, l'interferone alfa e gli interventi chirurgici (1, 10, 11).

3. Approccio diagnostico

Le nuove linee guida aggiornate sulla Malattia Celiaca (MC) (1) costituiscono

una revisione completa delle Linee Guida 2019 della European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) sulla gestione della celiachia e degli altri disturbi correlati al glutine (2).

Le principali novità nell'approccio diagnostico alla celiachia nell'adulto, rispetto alla versione del 2019, sono le seguenti:

Esami sierologici

Gli anticorpi IgA anti-transglutaminasi 2 (anti-TG2) restano il test di screening e diagnostico principale. L'uso routinario degli anticorpi anti-endomisio (IgA anti-EMA) non è più raccomandato, ma può essere riservato ai casi dubbi per migliorare l'accuratezza diagnostica e il rapporto costo-efficacia.

Protocolli standardizzati di biopsia e refertazione istologica

È obbligatorio prelevare almeno quattro biopsie dalla seconda porzione del duodeno e due dal bulbo duodenale. La classificazione di Marsh modificata rimane lo standard di riferimento.

Introduzione della diagnosi senza biopsia nell'adulto

Viene introdotta, in modo condizionale, la possibilità di porre diagnosi di celiachia senza eseguire endoscopia con biopsie duodenali in adulti di età inferiore ai 45 anni con valori di IgA anti-TG2 ≥ 10 volte il limite superiore della norma (ULN). È richiesta la conferma della sierologia su un secondo campione di sangue.

Indicazioni ampliate per i casi di difficile diagnosi

Sono proposti nuovi approcci strutturati



per la gestione della celiachia potenziale, dell'atrofia villare sieronegativa e dei casi diagnosticati dopo l'inizio di una dieta senza glutine.

Chiarimento sull'interpretazione dello stadio istologico Marsh I

In presenza di sierologia negativa e lesioni di grado Marsh I, la diagnosi di celiachia è improbabile e devono essere ricercate cause alternative.

Ruolo della tipizzazione HLA-DQ2/DQ8

Pur non essendo raccomandata di routine, la tipizzazione HLA-DQ2/DQ8 è indicata quando vi sono incertezze diagnostiche (ad esempio risultati ambigui, dieta senza glutine iniziata prima degli esami, celiachia potenziale o forme sieronegative) e nello screening di alcuni gruppi a rischio.

Chiarimenti sull'uso dei test rapidi e dei test non ematici

Un risultato positivo dei test rapidi (POCT) deve essere sempre confermato con esami sierologici standard e, se indicato, con biopsia duodenale. Le linee guida sconsigliano l'uso di test su saliva e feci per la loro scarsa accuratezza diagnostica.

Approccio diagnostico centrato sul paziente

Viene enfatizzata la decisione condivisa con il paziente, in particolare l'opzione senza biopsia o la scelta di effettuare una prova di reintroduzione del glutine, con l'obiettivo di ridurre le procedure inutili, garantendo al contempo una diagnosi affidabile.

Nel loro insieme, questi aggiornamenti delineano un percorso diagnostico accurato e meglio allineato alla pratica clinica attuale, e pongono l'accento sulla riduzione delle procedure non necessarie nei pazienti appropriati (1).

4. Test sierologici

Le nuove linee guida raccomandano come test sierologico iniziale più adatto per la celiachia (1):

L'anticorpo IgA anti-transglutaminasi tissutale (TG2) come test singolo per lo screening iniziale della MC a qualsiasi età. La misurazione concomitante delle IgA totali per escludere una carenza selettiva di IgA ed evitare risultati falsamente negativi.

L'esecuzione dei test mentre il paziente segue una dieta contenente glutine, poiché i marcatori tendono a normalizzarsi con una dieta aglutinata e ciò può portare a diagnosi mancate.

Gli autoanticorpi, come gli anticorpi anti-endomisio (IgA anti-EMA) e gli anti-TG2, hanno migliorato significativamente l'accuratezza diagnostica della MC rispetto a test più datati, come gli anticorpi anti-gliadina IgA (AGA) (12, 13). In termini di valori predittivi, il valore predittivo positivo (PPV) e il valore predittivo negativo (NPV) degli IgA anti-TG2 sono rispettivamente del 90% e del 98%. A confronto, PPV e NPV sono pari a 100% e 97% per gli IgA anti-EMA, 94% e 90% per gli IgA anti-AGA, e 70% e 98% per gli IgG anti-AGA (14, 15). Sebbene gli IgA anti-EMA siano altamente specifici, il test è laborioso e dipende dall'operatore, rendendo il test immunoenzimatico o in chemiluminescenza per

gli IgA anti-TG2 tecnicamente più semplice e consentendo una maggiore standardizzazione e automazione. Tuttavia, possono essere riservati ai casi non chiari per garantire una miglior accuratezza diagnostica e costo-efficacia, prima di procedere a una biopsia duodenale (1, 15). Nei pazienti con deficit totale confermato di IgA, la sierologia per la celiachia dovrebbe essere eseguita con test basati sulle IgG, come gli anticorpi IgG anti-TG2 o IgG anti-DGP. A causa della minore sensibilità di questi test, un risultato IgG negativo non esclude la diagnosi; per questo, la esofagogastroduodenoscopia (EGDS) con biopsie duodenali dovrebbe essere eseguita indipendentemente dai risultati della sierologia IgG. La tipizzazione HLA-DQ2/8 è riservata a casi clinici selezionati in cui sia i test sierologici basati sulle IgG sia la biopsia duodenale risultino inconcludenti o non praticabili. Un risultato negativo escluderebbe efficacemente la MC ed eliminerebbe la necessità di ulteriori accertamenti (1).

I test salivari e fecali per la MC hanno bassa sensibilità e specificità; pertanto, il loro utilizzo nella pratica clinica dovrebbe essere scoraggiato (1).

4.1 Chi dovrebbe essere sottoposto a test o screening per la Malattia Celiaca?

Sebbene al momento non esistano forti evidenze per raccomandare uno screening di massa della popolazione generale, in Italia con la Legge 130 del 15 settembre 2023 è stato istituito un programma nazionale di screening per la celiachia e il diabete di tipo 1 nella popolazione pe-



diatrica (0-17 anni), con l'obiettivo di individuare precocemente i casi e i soggetti a rischio, prevenire le complicanze e migliorare la prognosi, prevedendo l'istituzione di un Osservatorio Nazionale e campagne informative, con attuazione graduale dopo uno studio pilota che attualmente è in corso in 4 regioni (Campania, Lombardia, Marche, Sardegna). A prescindere dall'introduzione di questa possibilità nel breve futuro, gli individui di ogni età che dovrebbero essere sottoposti a screening per MC sono quelli riassunti nella Tabella 1.

5. Istopatologia

Per la diagnosi di MC, si raccomanda di prelevare almeno quattro biopsie dal duodeno distale, più due dal bulbo duodenale (1).

Quando si sospetta la celiachia, le biopsie duodenali dovrebbero essere eseguite anche se l'aspetto endoscopico della mucosa duodenale è macroscopicamente normale. Le lesioni mucosali possono distribuirsi a chiazze, per questo è necessario eseguire biopsie multiple (16, 17); includere le biopsie del bulbo duodenale può migliorare l'identificazione di un coinvolgimento precoce o localizzato (MC ultrashort che appunto colpisce solo il bulbo duodenale) (18).

Durante l'endoscopia si raccomanda l'uso di pinze da biopsia a singolo morso, per ottenere un orientamento ottimale dei campioni biotici per l'esame istologico. Successivamente, i campioni dovrebbero essere processati singolarmente piuttosto che combinati in un unico blocco di paraffina e in particolare, le biopsie del bulbo devono essere collocate in una provet-



Tabella 1

Soggetti da sottoporre a test/screening per la MC

Categoria	Indicazioni per Test/ Screening
Soggetti che devono essere sottoposti a test per la MC (sintomatici o con condizioni associate)	
Sintomi e segni suggestivi di MC	Diarrea cronica (non sanguinolenta), steatorrea, perdita di peso inspiegabile, carenza cronica di ferro e anemia di origine sconosciuta, gonfiore postprandiale, dispepsia, dolore addominale ricorrente, stitichezza, ileostomia o colostomia con inspiegabili eliminazioni di grandi quantità di liquido.
Disordini Gastrointestinali	Gastrite atrofica autoimmune, sindrome dell'intestino irritabile, colite microscopica, pancreatite acuta o cronica idiopatica, anomalie idiopatiche degli enzimi epatici, epatite autoimmune, colangite biliare primitiva, iposplenismo o asplenia funzionale.
Disordini Neurologici	Atassia idiopatica, neuropatia periferica, epilessia idiopatica.
Disordini dermatologici e orali	Dermatite erpetiforme, psoriasi refrattaria, ulcerazioni aftose ricorrenti, difetti dello smalto dentale, ipomineralizzazione dei molari e degli incisivi.
Disordini endocrinologici e autoimmuni	Diabete mellito di tipo 1, tiroidite di Hashimoto, morbo di Graves, sindrome di Sjögren.
Disordini ginecologici	Menarca ritardato, menopausa precoce, infertilità inspiegabile con aborti ricorrenti.
Altre indicazioni	Sospetto di celiachia associata agli inibitori dei checkpoint immunitari, sindrome da stanchezza cronica, deficit selettivo di IgA, emosiderosi polmonare, reperti alla videocapsula endoscopica o all'imaging radiologico suggestivi di atrofia dei villi, osteoporosi "precoce" con fratture da basso impatto, nefropatia da IgA (eseguire il test se sono presenti altre caratteristiche suggestive di celiachia; considerarla nei casi a esordio precoce, atipici o refrattari di nefropatia da IgA, o in presenza di una malattia autoimmune concomitante o di una storia familiare di celiachia).
Soggetti che devono essere sottoposti a screening per MC (ad alto rischio ma asintomatici o leggermente sintomatici)	
Condizioni genetiche	Sindrome di Down, sindrome di Turner, sindrome di Williams.
Storia Familiare	Parenti di primo grado di soggetti con celiachia, anche se asintomatici.

Tabella riadattata (1).



ta separata rispetto a quelle prelevate dal duodeno distale.

In particolare, per una valutazione istopatologica ottimale nella MC si raccomanda (1):

- L'utilizzo della colorazione con Ematossilina-Eosina (H&E);
- L'interpretazione istologica dovrebbe essere effettuata, quando possibile, nel contesto delle informazioni cliniche e sierologiche;

I referti anatomopatologici dovrebbero riportare esplicitamente parametri chiave quali: numero di biopsie ricevute, qualità dell'orientamento, rapporto Vh:Cr, conta degli IEL e stadio di Marsh.

Nei casi di incertezza diagnostica è incoraggiata la richiesta di un secondo parere per aumentare la confidenza diagnostica. Inoltre, l'uso di piattaforme di patologia digitale e di strumenti basati sull'intelligenza artificiale è sempre più riconosciuto come supporto alla riproducibilità e alla riduzione della variabilità inter-osservatore (19).

Infine, l'ottenimento di un numero adeguato di biopsie e il corretto orientamento dei campioni sono essenziali per una valutazione istologica affidabile.

Le tecniche endoscopiche avanzate non possono sostituire l'istopatologia standard nella valutazione del danno mucosale dell'intestino tenue nella MC, ma rappresentano validi strumenti complementari in grado di ridurre biopsie non necessarie e migliorare il campionamento mirato (1).

Le tecniche radiologiche e di medicina nucleare svolgono un ruolo importante nella valutazione della MC, in particolare nei casi con presentazioni atipiche,

sospette complicanze o quando i reperti endoscopici e istologici sono inconcludenti. Esse forniscono informazioni aggiuntive preziose per valutare alterazioni strutturali, rilevare complicanze e stimare la gravità della malattia (1).

5.1 Le sottoclassificazioni (A, B, C) dello stadio Marsh III nella classificazione Marsh modificata

La classificazione di Marsh è stata originariamente sviluppata per studiare le alterazioni istologiche nella malattia celiaca ed è stata successivamente modificata per suddividere lo stadio III (atrofia dei villi) in tre sottocategorie: 3A (parziale), 3B (subtotale) e 3C (totale). Sebbene le sottoclassificazioni (3A–3C) offrano una descrizione più dettagliata del danno mucosale, la loro rilevanza clinica nella pratica quotidiana è limitata (1, 20). Secondo numerosi studi, questi sottostadi non influenzano in modo significativo le decisioni terapeutiche o gli esiti a lungo termine, ma possono essere utili per monitorare l'attività di malattia e della guarigione mucosale, in particolare nei pazienti con enteropatia severa (ad es. Marsh 3C), che presentano un rischio aumentato di recupero istologico incompleto e possono beneficiare di un follow-up più ravvicinato (1, 21).

L'analisi morfometrica è stata proposta come metodo più oggettivo per la valutazione del danno mucosale. Questo approccio prevede la valutazione quantitativa del rapporto altezza dei villi/profondità delle cripte (Vh:Cr) e della densità dei linfociti intraepiteliali (IEL) (19, 22).

Un rapporto Vh:Cr inferiore a 2 indica

atrofia dei villi e malattia attiva, mentre i pazienti con MC trattata presentano tipicamente rapporti superiori a 3 (19).

Nonostante il potenziale per una valutazione istologica oggettiva, la morfometria incontra difficoltà nella pratica clinica a causa di limitazioni quali la mancanza di standardizzazione ed evidenze insufficienti di superiorità rispetto ai metodi esistenti.

5.2 Conferma della diagnosi di MC negli adulti

La diagnosi di MC negli adulti viene confermata con sierologia positiva specifica in pazienti con stadio Marsh II o Marsh III. Tuttavia, con queste nuove linee guida, la conferma diagnostica di MC negli adulti può basarsi esclusivamente su una sierologia positiva (approccio senza biopsia) quando il livello iniziale di IgA anti-TG2 è ≥ 10 volte il limite superiore della norma (ULN).

Sono necessarie però alcune considerazioni (1):

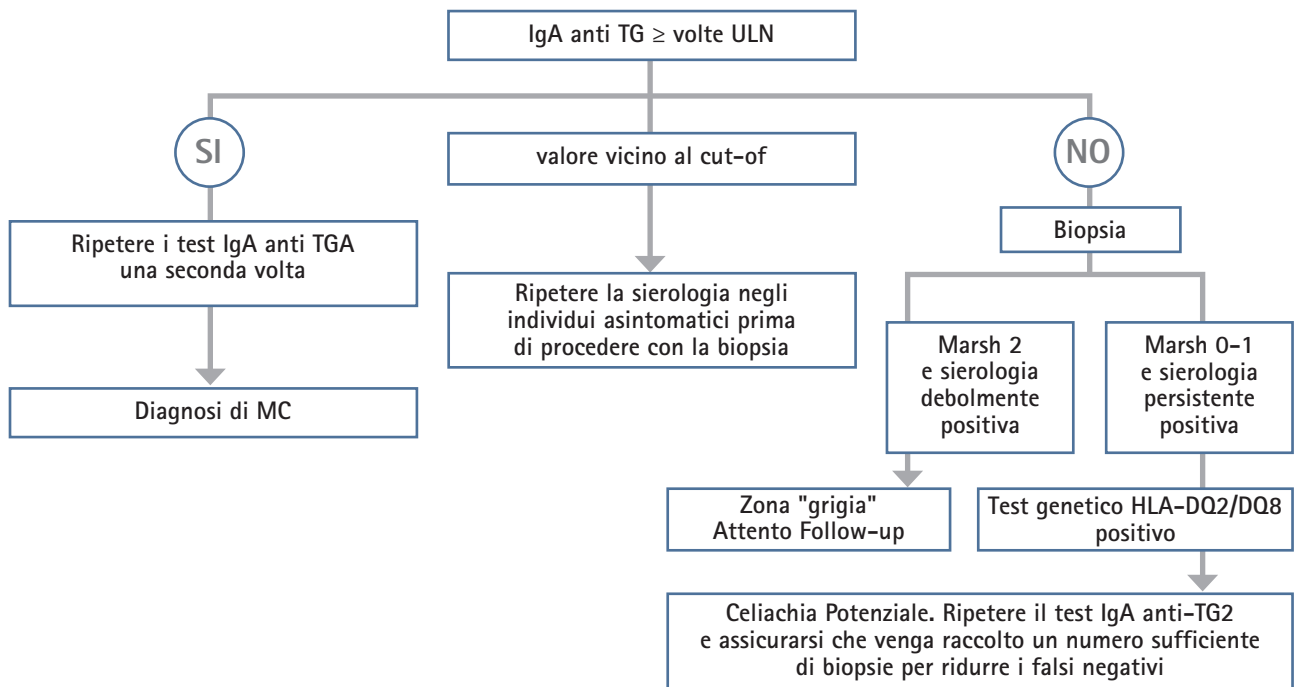
- Il risultato iniziale delle IgA anti-TG2 deve essere confermato su un secondo campione di sangue. Il paziente deve rimanere a dieta contenente glutine fino alla conferma. In questo campione indipendente, qualsiasi risultato positivo deve essere considerato confermativo di celiachia.
- Le decisioni sull'omissione dell'endoscopia/biopsie duodenali e sulla conferma della diagnosi finale dovrebbero essere prese in ambito di assistenza sanitaria secondaria.

È fondamentale una decisione condivisa con il paziente sui potenziali benefici e limiti dell'omissione delle biopsie duodenali.



Figura 2

Diagramma di flusso per l'approccio "No-biopsy" in pazienti <45 anni che non presentano sintomi di allarme suggestivi di diagnosi gravi o comorbidità



Questo approccio non è appropriato in presenza di segnali d'allarme per condizioni alternative (ad es. ematochezia, disfagia o segni di ostruzione).

In attesa di maggiori dati di sicurezza, l'approccio senza biopsia dovrebbe essere limitato ai pazienti di età inferiore ai 45 anni. Questa soglia riflette la preoccupazione per un aumento del rischio di complicanze con l'avanzare dell'età nella MC. Per decenni, la biopsia dell'intestino tenue è stata centrale per la conferma della diagnosi di MC. Nella popolazione pediatrica, l'approccio senza biopsia è basato su solide evidenze ed è diventato il

percorso diagnostico standard per la MC nei bambini (23). Negli adulti, invece, le evidenze a supporto di una diagnosi senza biopsia stanno emergendo più gradualmente (24).

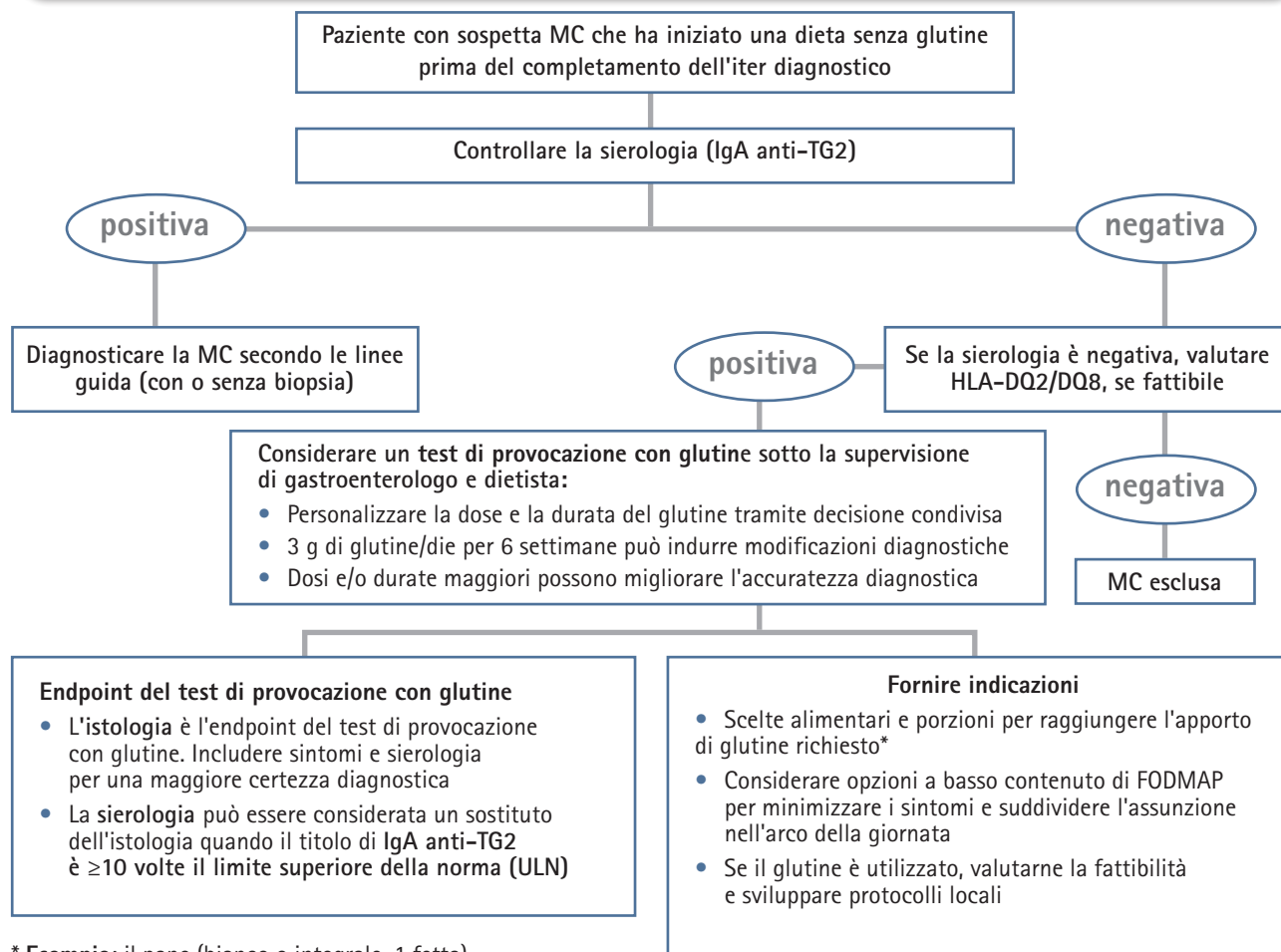
Per confermare la diagnosi di MC utilizzando l'approccio senza biopsia, è raccomandata in modo condizionale, ove possibile, una seconda misurazione delle IgA anti-TG2 $\geq 10 \times$ ULN su un nuovo campione di sangue. Questa raccomandazione affronta problematiche pratiche quali potenziali errori pre-analitici e mira a garantire che la diagnosi venga stabilita nell'ambito dell'assistenza gastroenterologica

di secondo livello. Sebbene non vi siano evidenze dirette a supporto di un beneficio clinico della ripetizione del test sierologico, tali considerazioni pragmatiche sono state enfatizzate dal gruppo di lavoro di esperti in risposta alle sfide diagnostiche della pratica reale. Stabilire una diagnosi di MC valida per tutta la vita, che richiede una rigorosa e continuativa adesione a una dieta priva di glutine (GFD), basandosi esclusivamente su un singolo risultato sierologico non ripetuto può contribuire all'incertezza del paziente e non elimina il rischio di errori di laboratorio. Tuttavia, l'accuratezza diagnostica



Figura 3

Approccio alla diagnosi della MC negli adulti mediante test di provocazione con glutine



* **Esempio:** il pane (bianco o integrale, 1 fetta) contiene circa **3,5 g di glutine**.

Immagine riadattata da (1).

di un singolo risultato di IgA anti-TG2 $\geq 10 \times$ ULN è ben documentata, con studi di alta qualità che dimostrano un PPV $\geq 98\%$ (24).

I pazienti preferiscono generalmente l'opzione non invasiva senza biopsia rispetto alla diagnosi basata su biopsia

(25); tuttavia, uno studio finlandese basato su questionari ha rilevato che i pazienti diagnosticati senza biopsia avevano un follow-up dietistico meno frequente, sintomi più persistenti e maggiore stress legato alla dieta (26). Ciò suggerisce un potenziale rischio di assistenza subotti-

male in questo gruppo e rafforza l'importanza che la diagnosi e la gestione iniziale avvengano in servizi gastroenterologici di secondo livello (1).

I requisiti necessari per adattare in sicurezza l'approccio senza biopsia sono attualmente oggetto di studio approfondi-



to; tuttavia, fattori quali l'età alla diagnosi iniziale, la gravità dei parametri clinici e laboratoristici o la presenza di sintomi di allarme suggestivi di diagnosi gravi o comorbidità devono essere presi in considerazione (1).

In caso di istologia Marsh II, la diagnosi è generalmente supportata da una sierologia ad alto titolo; bensì, la combinazione di IgA anti-TG2 positive a basso titolo e istologia Marsh II rappresenta una "zona grigia" diagnostica che richiede un attento follow-up. Questi soggetti possono rappresentare una MC in evoluzione e dovrebbero restare sotto osservazione in contesti assistenziali specialistici (1).

Nei pazienti con IgA anti-TG2 positivi ma a basso titolo ($<10 \times$ ULN), la biopsia dell'intestino tenue si conferma necessaria per la diagnosi di celiachia, poiché titoli anticorpali più bassi sono meno specifici e possono sovrapporsi ad altre condizioni. In particolare, negli individui asintomatici con positività a basso titolo degli anti-TG2 (vicina al cut-off), una strategia prudente può essere quella di ripetere la sierologia dopo alcune settimane prima di procedere alla biopsia, soprattutto se la conferma istologica immediata non è essenziale. Questo approccio aiuta a ridurre procedure non necessarie, monitorando al contempo l'evoluzione sierologica che può chiarire il quadro clinico.

Negli adulti in cui gli anticorpi IgA anti-TG2 risultino persistentemente positivi, ma l'istologia duodenale architetturalmente normale (Marsh 0-I), non è possibile stabilire una diagnosi definitiva di MC. Tuttavia, se questi individui presentano l'aplotipo HLA-DQ2 e/o DQ8, possono essere classificati come affetti da

celiachia potenziale.

In questi casi si suggerisce di ripetere la sierologia con IgA anti-TG2 per escludere risultati falsamente positivi o transitori e assicurarsi che venga raccolto un numero sufficiente di biopsie per ridurre i falsi negativi (27). Aggiungere la tipizzazione HLA-DQ2/DQ8 nei contesti ad alte risorse per valutare i pazienti affetti da celiachia potenziale e consultare uno specialista della MC per i casi complessi. Nei casi di stadio Marsh I con sierologia negativa per la malattia celiaca, la MC è improbabile e dovrebbero essere esplorate altre cause, tra cui altri disturbi correlati al glutine, allergia al grano, infezione da *Helicobacter pylori* e reazioni farmacologiche. Più raramente, può essere secondaria a malattie infiammatorie intestinali, condizioni autoimmuni, deficit immunoglobulinici, neoplasie ematologiche, infezioni e sindrome dell'intestino irritabile (28). La Figura 2 riassume le indicazioni sopra citate.

5.3 Il ruolo della tipizzazione HLA-DQ nello screening e nella diagnosi della MC

Il test HLA ha un PPV basso, ma un NPV elevato per la MC; pertanto, le linee guida raccomandano che la tipizzazione HLA-DQ2/8 non venga utilizzata routinariamente nella diagnosi iniziale della MC.

Il test HLA-DQ2/8 è indicato nei seguenti scenari (29):

Sospetta MC:

- In pazienti che seguono già una dieta senza glutine (GFD) prima che la diagnosi sia stata stabilita, con scomparsa dei sintomi, istologia duodenale per lo più

normalizzata e sierologia celiaca negativizzata; in questa situazione, una diagnosi certa di MC è impossibile senza un test di carico con glutine. Tuttavia, la tipizzazione HLA-DQ2/8, se negativa, è utile per escludere la celiachia.

- Nella valutazione di pazienti con MC e sintomi persistenti, in particolare quando si rivaluta l'accuratezza della diagnosi originale.
- Quando vi è discrepanza tra sierologia e biopsia, o quando le alterazioni biptiche sono lievi in presenza di sierologia positiva a basso titolo.
- Per escludere la celiachia nella valutazione di pazienti con disturbi sospetti di essere correlati all'ingestione di glutine/grano.

Screening di gruppi a rischio di sviluppare MC:

- Bambini (parenti di primo grado di pazienti con celiachia).
- Il test HLA-DQ2/8 è utile in soggetti con deficit di IgA, in pazienti con anomalie cromosomiche associate a un aumento del rischio di MC (es. sindrome di Down, sindrome di Turner, sindrome di Williams) e in quelli con tiroidite di Hashimoto o diabete mellito di tipo 1 (T1DM). In questi gruppi, l'assenza del rischio genetico HLA consente di escludere la necessità di ulteriori controlli sierologici.

5.4 Test di carico con glutine nella diagnosi della MC negli adulti

Un test di carico con glutine è necessario se un paziente con sospetta MC ha ridotto o eliminato il glutine dalla dieta prima di



una valutazione diagnostica appropriata, in quanto può aver determinato risultati falsamente negativi sierologici e istologici. Le risposte al carico variano notevolmente, un'assunzione minima di 3 g/die di glutine per 6 settimane rappresenta un compromesso tra accuratezza diagnostica e tollerabilità dei sintomi. L'endpoint del test di carico è l'istologia duodenale,

mentre sintomi e sierologia possono fornire ulteriore supporto diagnostico (30, 31). La Figura 3 riassume l'approccio alla diagnosi della MC negli adulti mediante test di provocazione con glutine.

6. Conclusioni, limiti delle linee guida e prospettive future

Persistono importanti lacune conoscitive,

tra cui la diagnosi di sottogruppi complessi, la validazione degli approcci senza biopsia e il significato clinico delle sotto-classificazioni di Marsh III. Ulteriori studi prospettici sono necessari per migliorare la stratificazione del rischio, la personalizzazione delle cure e l'allocazione delle risorse sanitarie, con particolare attenzione ai contesti a risorse limitate (1).



Bibliografia

1. Al-Toma A, Zingone F, Branchi F, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease 2025 Updated Guidelines on the Diagnosis and Management of Coeliac Disease in Adults. Part 1: Diagnostic Approach. *United European Gastroenterol J* 2025, 13 (10), 1855–1886. <https://doi.org/10.1002/ueg2.70119>.
2. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) Guideline for Coeliac Disease and Other Gluten-Related Disorders. *United European Gastroenterology Journal* 2019, 7 (5), 583–613. <https://doi.org/10.1177/2050640619844125>.
3. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai J, et al. The Oslo Definitions for Coeliac Disease and Related Terms. *Gut* 2013, 62 (1), 43–52. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301346>.
4. Collin P, Salmi TT, Hervonen K, et al. Dermatitis Herpetiformis: A Cutaneous Manifestation of Coeliac Disease. *Annals of Medicine* 2017, 49 (1), 23–31. <https://doi.org/10.1080/07853890.2016.1222450>.
5. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grünewald RA, et al. Gluten Sensitivity: From Gut to Brain. *The Lancet Neurology* 2010, 9 (3), 318–330. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70290-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70290-X).
6. King JA, Jeong J, Underwood FE, et al. Incidence of Celiac Disease Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG* 2020, 115 (4), 507. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000523>.
7. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of Celiac Disease in At-Risk and Not-At-Risk Groups in the United States: A Large Multicenter Study. *Arch Intern Med* 2003, 163 (3), 286–292. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.3.286>.
8. Wolters VM, Wijmenga C. Genetic Background of Celiac Disease and Its Clinical Implications. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG* 2008, 103 (1), 190.
9. Dubois PCA, Trynka G, Franke L, et al. Multiple Common Variants for Celiac Disease Influencing Immune Gene Expression. *Nat Genet* 2010, 42 (4), 295–302. <https://doi.org/10.1038/ng.543>.
10. Welander A, Tjernberg AR, Montgomery SM, et al. Infectious Disease and Risk of Later Celiac Disease in Childhood. *Pediatrics* 2010, 125 (3), e530–e536. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-1200>.
11. Prevalence and detection rate of celiac disease in Italy: Results of a SIGENP multicenter screening in school-age children – Digestive and Liver Disease. [https://www.dldjournalonline.com/article/S1590-8658\(22\)00871-4/fulltext](https://www.dldjournalonline.com/article/S1590-8658(22)00871-4/fulltext) (accessed 2025-12-28).
12. Mårild K, Söderling J, Bozorg SR, et al. Costs and Use of Health Care in Patients With Celiac Disease: A Population-Based Longitudinal Study. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG* 2020, 115 (8), 1253. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000652>.
13. Rostom A, Dubé C, Cranney A, et al. The Diagnostic Accuracy of Serologic Tests for Celiac Disease: A Systematic Review. *Gastroenterology* 2005, 128 (4), S38–S46. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.02.028>.
14. Baudon JJ, Johanet C, Absalon YB, et al. Diagnosing Celiac Disease: A Comparison



Bibliografia

- of Human Tissue Transglutaminase Antibodies With Antigliadin and Antiendomysium Antibodies. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004, 158 (6), 584–588. <https://doi.org/10.1001/archpedi.158.6.584>.
15. Sheppard AL, Elwenspoek MMC, Scott LJ, et al. Systematic Review with Meta-Analysis: The Accuracy of Serological Tests to Support the Diagnosis of Coeliac Disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2022, 55 (5), 514–527. <https://doi.org/10.1111/apt.16729>.
 16. Ravelli A, Villanacci V, Monfredini C, et al. How Patchy Is Patchy Villous Atrophy? Distribution Pattern of Histological Lesions in the Duodenum of Children With Celiac Disease. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG* 2010, 105 (9), 2103. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.153>.
 17. Villanacci V, Sordo RD, Casella G, et al. The Correct Methodological Approach to the Diagnosis of Celiac Disease: The Point of View of the Pathologist. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench* 2023, 16 (2). <https://doi.org/10.22037/ghfbb.v16i2.2704>.
 18. Mooney PD, Kurien M, Evans KE, et al. Clinical and Immunologic Features of Ultra-Short Celiac Disease. *Gastroenterology* 2016, 150 (5), 1125–1134. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.01.029>.
 19. Taavela J, Koskinen O, Huhtala H, et al. Validation of Morphometric Analyses of Small-Intestinal Biopsy Readouts in Celiac Disease. *PLOS ONE* 2013, 8 (10), e76163. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076163>.
 20. Marsh MN, Johnson, MW, Rostami K. Mucosal Histopathology in Coeliac Disease: A Rebuttal of Oberhuber's Sub-Division of Marsh III. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench* 2015, 8 (2), Hepatol Bed Bench 2015;8(2):99–109. <https://doi.org/10.22037/ghfbb.v8i2.713>.
 21. Corazza GR, Villanacci V, Zambelli C, et al. Comparison of the Interobserver Reproducibility With Different Histologic Criteria Used in Celiac Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2007, 5 (7), 838–843. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.03.019>.
 22. Arguelles-Grande C, Tennyson CA, Lewis SK, et al. Variability in Small Bowel Histopathology Reporting between Different Pathology Practice Settings: Impact on the Diagnosis of Coeliac Disease. *Journal of Clinical Pathology* 2012, 65 (3), 242–247. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2011-200372>.
 23. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2020, 70 (1), 141–156. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002497>.
 24. Shiha MG, Nandi N, Raju SA, et al. Accuracy of the No-Biopsy Approach for the Diagnosis of Celiac Disease in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2024, S0016-5085(23)05688-3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.12.023>.
 25. Shiha MG, Wickramasekera N, Raju SA, et al. Patient Preferences for the Diagnosis of Coeliac Disease: A Discrete Choice Experiment. *United European Gastroenterology Journal* 2025, 13 (3), 330–337. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12651>.
 26. Sareila H, Kurppa K, Huhtala H, et al. Patient Perceptions of the Finnish Guidelines Enabling Coeliac Disease Diagnosis without Biopsies in Adults. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2025, 60 (1), 20–27. <https://doi.org/10.1080/00365521.2024.2431628>.
 27. Raju SA, Greenaway EA, Schieppatti A, et al. New Entity of Adult Ultra-Short Coeliac Disease: The First International Cohort and Case-Control Study. 2024. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-330913>.
 28. Singh P, Lauwers GY, Garber JJ. Outcomes of Seropositive Patients With Marsh 1 Histology in Clinical Practice. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2016, 50 (8), 619. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000522>.
 29. Schirru E, Rossino R, Jores, RD, et al. Clinical Settings in Which Human Leukocyte Antigen Typing Is Still Useful in the Diagnosis of Celiac Disease. *World Journal of Gastroenterology* 2025, 31 (14). <https://doi.org/10.3748/wjg.v31.i14.104397>.
 30. Gómez-Aguililla S, Farrais S, López-Palacios N, et al. Diagnosis of Celiac Disease on a Gluten-Free Diet: A Multicenter Prospective Quasi-Experimental Clinical Study. *BMC Med* 2025, 23 (1), 182. <https://doi.org/10.1186/s12916-025-04008-y>.
 31. Maimaris S, Schieppatti A, Saracino M, et al. Diagnostic Outcomes after Gluten Challenge in Adult Patients with Unconfirmed Coeliac Disease Already on a Gluten-free Diet: A 20-year Retrospective Cohort Study. *Digestive and Liver Disease* 2025, 57 (4), 849–855. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2024.12.014>.



Update dell'allergia alla frutta a guscio

Dr.ssa Lucrezia Sarti¹,
Dr. Francesco Catamerò^{1,2}

¹ Unità di Allergologia, Ospedale Pediatrico
Meyer IRCCS, Firenze, Italia

² Dipartimento di Scienze della Salute,
Università degli Studi di Firenze, Firenze, Italia

1. Introduzione

L'allergia alla frutta a guscio rappresenta una rilevante problematica di sanità pubblica, in quanto condizione potenzialmente letale e, se non adeguatamente trattata, persistente nella maggior parte dei casi per tutta la vita (1–3). Essa è responsabile di una quota stimata compresa tra il 18% e il 40% dei decessi correlati ad anafilassi da alimenti (1, 4, 5). A differenza di altre allergie alimentari, la probabilità di risoluzione spontanea dell'allergia alla frutta a guscio è estremamente bassa, con tassi inferiori al 10% nella maggioranza degli studi longitudinali (3, 6).

La cronicità della condizione comporta un carico clinico e psicosociale significativo: il rischio costante di possibili gravi reazioni, in seguito a esposizioni accidentali, determina una marcata riduzione della qualità di vita con associate severe restrizioni dietetiche che coinvolgono non solo il paziente, ma l'intero nucleo familiare (7, 8).

2. Epidemiologia

La prevalenza globale dell'allergia alla frutta a guscio nella popolazione gene-

rale varia ampiamente, con stime comprese tra lo 0,05% e il 4,9% (9). I dati epidemiologici indicano un incremento significativo negli ultimi decenni, in particolare nella popolazione pediatrica. Negli Stati Uniti, ad esempio, la prevalenza auto-riferita di allergia alla frutta a guscio nei bambini è aumentata dallo 0,2% nel 1997 all'1,1% nel 2008 (10, 11).

Un aspetto cruciale è l'elevata variabilità delle stime in funzione ai criteri diagnostici adottati. In Europa la prevalenza auto-riferita della allergia alla nocciola raggiunge circa il 4,0%, mentre la prevalenza confermata mediante il test di provocazione orale (OFC), considerato il gold standard diagnostico, si riduce drasticamente fino allo 0,04% (9).

Esistono inoltre marcate differenze geografiche, influenzate da abitudini alimentari locali ed esposizioni ambientali. La nocciola rappresenta il principale allergene nei Paesi dell'Europa continentale, spesso in associazione a cross-reattività con il polline di betulla (9). Negli Stati Uniti, noce e anacardo sono le frutta a guscio più frequentemente coinvolte, mentre nel Regno Unito è più comune l'allergia alla noce brasiliana (12). In Au-

stralia, l'anacardo è l'allergene predominante, con una prevalenza che raggiunge fino al 3% nei bambini di 6 anni (13).

In Italia l'allergia alla frutta a guscio si colloca al secondo posto come causa di anafilassi di alimenti (dopo il latte) e si sviluppa con un picco di insorgenza a 36 mesi (2-5 anni) (10, 11).

Dati recenti del registro Europeo dell'anafilassi, hanno mostrato che l'anacardo rappresenta un allergene emergente di crescente rilevanza clinica essendo attualmente riconosciuto come la principale causa di anafilassi indotta da alimenti nella popolazione pediatrica (14). Un ulteriore elemento epidemiologico di rilievo è la tendenza all'aumento della polisensibilizzazione con l'età. Nello specifico, l'allergia a più frutta a guscio aumenta dal 2% nei bambini sotto i due anni fino al 47% all'età di 14 anni, verosimilmente come conseguenza dell'esposizione cumulativa nel tempo (15).

3. Tassonomia e co-allergia e cross-sensibilizzazione

Dal punto di vista botanico, la frutta a guscio è definita come un frutto secco indeiscente, duro, che cresce su alberi e



RIASSUNTO

Parole chiave

- Arachide • frutta a guscio • OFC (oral food challenge)
- Pollen-Food Allergy Syndrome (PFAS) • Lipid Transfert Protein (LTP)

L'allergia alla frutta a guscio è una condizione allergica IgE-mediata in costante aumento, caratterizzata da una bassa probabilità di risoluzione spontanea e da un rilevante impatto clinico e psicologico. Rappresenta una delle principali cause di anafilassi alimentare in età pediatrica e mostra ampie variazioni epidemiologiche legate a fattori geografici e diagnostici. Le manifestazioni cliniche spaziano da sintomi lievi orali a reazioni sistemiche severe, soprattutto nei casi di sensibilizzazione alle storage proteins, molecole stabili al calore e alla digestione. La diagnosi richiede un approccio integrato basato su anamnesi accurata, test cutanei, IgE specifiche e diagnostica molecolare, con eventuale ricorso al test di provocazione orale. La componente allergenica permette di definire il rischio individuale e orientare la gestione. Il trattamento si fonda sull'evitamento dell'alimento responsabile e sull'uso di adrenalina autoiniettabile, mentre immunoterapie orali e biologiche come omalizumab rappresentano opzioni emergenti promettenti per migliorare sicurezza e qualità di vita.

non si apre spontaneamente per rilasciare il seme, come nel caso di castagna, nocciola e ghianda (16). Nel linguaggio comune, tuttavia, il termine viene utilizzato in senso più ampio per indicare una varietà di semi commestibili derivati da frutti di tipo drupa, quali noci, mandorle e pistacchi (16). I principali tipi di frutta a guscio consumati in Europa includono mandorle, nocciole, noci, noci pecan, anacardi, pistacchi, noci brasiliane e noci di macadamia (2, 9, 12).

È fondamentale distinguere questi alimenti dalle arachidi, che sono legumi e crescono nel sottosuolo, ma che, nonostante questa distinzione tassonomica, vengono comunemente considerate insieme alla frutta a guscio per le caratteristiche allergeniche e per il profilo di rischio clinico (16). Le relazioni botaniche trovano un diretto riscontro nella similitudine delle sequenze proteiche allergeniche, che in parte spiega i fenomeni di cross-reattività clinicamente rilevanti (1), infatti la cross-reattività rappresenta il risultato finale di una complessa interazione tra struttura molecolare degli allergeni, relazioni filogenetiche botaniche e meccanismi effettori IgE-mediati (12). Un elemento preliminare e cruciale nella comprensione di tali meccanismi è la distinzione concettuale tra cross-sensibilizzazione e cross-reattività clinica (co-allergia). La cross-sensibilizzazione è definita dalla presenza di IgE specifiche o di test cutanei positivi verso alimenti correlati, in assenza di manifestazioni cliniche all'ingestione. Al contrario, la co-allergia implica una risposta sintomatica riproducibile dopo esposizione orale (1). Sebbene i tassi di co-sensibilizzazione si-

ano estremamente elevati, oscillando tra il 60,6% e il 96,7%, la co-allergia clinicamente confermata è significativamente meno frequente, con una prevalenza stimata tra il 12% e il 60,7% (8, 10, 18, 19). Dal punto di vista meccanicistico, la cross-reattività è fortemente guidata dalle relazioni filogenetiche tra le diverse specie vegetali. Le frutta a guscio appartenenti alla stessa famiglia botanica condividono un'elevata identità di sequenza e una conservazione tridimensionale degli allergeni maggiori, creando le condizioni molecolari per il riconoscimento di epitopi condivisi da parte delle IgE (16). Le principali famiglie coinvolte includono:

- *Juglandaceae*: comprendente noce e pecan e che presentano fino al 95% di identità di sequenza nelle globuline

11S (Jug r 4 e Car i 4) e circa l'88% nelle albumine 2S (Jug r 1 e Car i 1), spiegando l'elevata probabilità di co-allergia clinica (1, 20, 21).

- *Anacardiaceae*: comprendente anacardo e pistacchio, caratterizzate da una omologia del 79% tra le viciline (Ana o 1 e Pis v 3), un'associazione così stretta da essere comunemente definita "pistachio-cashew nut allergic syndrome" (20–22).
- *Betulaceae*: comprendente la nocciola, la cui allergia è frequentemente secondaria a cross-reattività con le proteine del polline di betulla (omologhi di Bet v 1) (8).

Le reazioni sistemiche più gravi sono principalmente mediate dalle storage proteins del seme, in particolare albumi-



ne 2S, globuline 7S (viciline) e globuline 11S (legumine), caratterizzate da elevata stabilità termica e resistenza alla digestione enzimatica, che consente loro di attraversare il tratto gastrointestinale in forma immunologicamente attiva (8, 9). Oltre alla cross-reattività "primaria", mediata da storage proteins omologhe, esistono forme di cross-reattività secondaria, sostenute da pan-allergeni ampiamente distribuiti nel regno vegetale. Tra questi rivestono un ruolo centrale:

- le proteine PR-10 (Cor a 1 nella nocciola, Jug r 5 della noce e Ara h 8 dell'arachide), strutturalmente omologhe a Bet v 1 del polline di betulla (23); la sensibilizzazione primaria avviene tipicamente per via inalatoria, con successiva espressione clinica di Pollen-Food Allergy Syndrome (PFAS). A differenza delle storage proteins, queste molecole sono termolabili e suscettibili alla digestione, motivo per cui le manifestazioni cliniche sono spesso limitate al cavo orale, sebbene siano riportate reazioni sistemiche nel soggetto adulto (1).
- le proteine di trasferimento lipidico non specifiche (nsLTP) (Cor a 8, Jug r 3, Ara h 9), particolarmente rilevanti nelle aree mediterranee, sono più stabili al calore e maggiormente resistenti alla digestione proteolitica rispetto ad altri pan-allergeni e, di conseguenza, possono indurre reazioni cliniche severe e sistemiche (1).

Un aspetto centrale dei meccanismi di cross-reattività è il fatto che non tutte le IgE cross-reattive sono funzionalmente rilevanti. La comparsa dei sintomi richiede che l'allergene sia in grado di

cross-linkare efficacemente due o più molecole di IgE adiacenti sulla superficie di mastociti e basofili, determinando la degranulazione cellulare e il rilascio di mediatori pro-infiammatori, quali istamina, leucotrieni e prostaglandine. Quando il legame IgE-allergene è di bassa affinità, o l'epitopo non consente un cross-linking adeguato, il paziente rimane in uno stato di sensibilizzazione clinicamente silente, nonostante test allergologici positivi.

4. Aspetti clinici

Le manifestazioni cliniche IgE-mediate alla frutta a guscio presentano un ampio spettro di gravità, variando da sintomi lievi e localizzati, quali ad esempio prurito e fastidio orofaringeo, fino a quadri sistemici rapidamente evolutivi caratterizzati da compromissione respiratoria e collasso cardiovascolare, con insorgenza tipicamente entro pochi minuti dall'esposizione (3).

Dal punto di vista clinico l'allergia alla frutta a guscio può essere caratterizzata da quadri fenotipici differenti in base alla sensibilizzazione dei soggetti verso diversi allergeni molecolari in essa contenuti, alla loro natura biochimica e stabilità strutturale (Figura 2).

La forma di allergia primaria alla frutta a guscio è caratterizzata da una sensibilizzazione diretta alle storage proteins, quali Ana o 3, Cor a 14, Jug r 1, Ana o 1, Jug r 2, Cor a 9 e Jug r 4, molecole altamente termostabili e resistenti alla digestione proteolitica, in grado di attraversare il tratto gastrointestinale in forma immunologicamente intatta e di indurre una risposta sistemica severa (2,

6, 8). In questo contesto, studi clinici hanno dimostrato come i pazienti pediatrici possano manifestare reazioni già alla prima esposizione nota all'alimento, e come la monosensibilizzazione a specifici componenti, quali Ana o 3 (dell'anacardo) o Cor a 14 (della nocciola), sia fortemente associata a un rischio elevato di sintomi cardiovascolari e respiratori gravi, rendendo necessaria una dieta di eliminazione rigorosa e la disponibilità costante di adrenalina autoiniettabile (3, 8, 24). In questo contesto la clinica può variare da interessamento cutaneo (orticaria, angioedema), respiratorio (broncospasmo, tosse, dispnea, senso di costrizione faringeo) e gastrointestinale (vomito, dolore addominale) isolato fino a quadri di anafilassi anche fatale (20-50% dei pazienti pediatrici) (25).

La PFAS rappresenta invece una manifestazione di allergia secondaria che si sviluppa in soggetti primariamente sensibilizzati a pollini ambientali, in particolare al polline di betulla, ed è mediata da proteine PR-10 e profiline strutturalmente omologhe all'allergene maggiore Bet v 1, come Cor a 1, Jug r 5 e Cor a 2.1. Tali allergeni, essendo termolabili e facilmente degradabili dagli enzimi digestivi, determinano nella maggior parte dei casi sintomi limitati al cavo orale e al faringe, spiegando la discrepanza osservata tra l'elevata prevalenza di allergia auto-riferita e la bassa frequenza di allergia clinicamente confermata mediante test di provocazione orale, soprattutto nelle aree ad alta endemia di betulla.^{22,23} La PFAS è più frequente rispetto all'allergia primaria a frutta a guscio e arachide e aumenta all'aumentare dell'età del pa-



Figura 1

Classificazione tassonomica della frutta a guscio e derivati

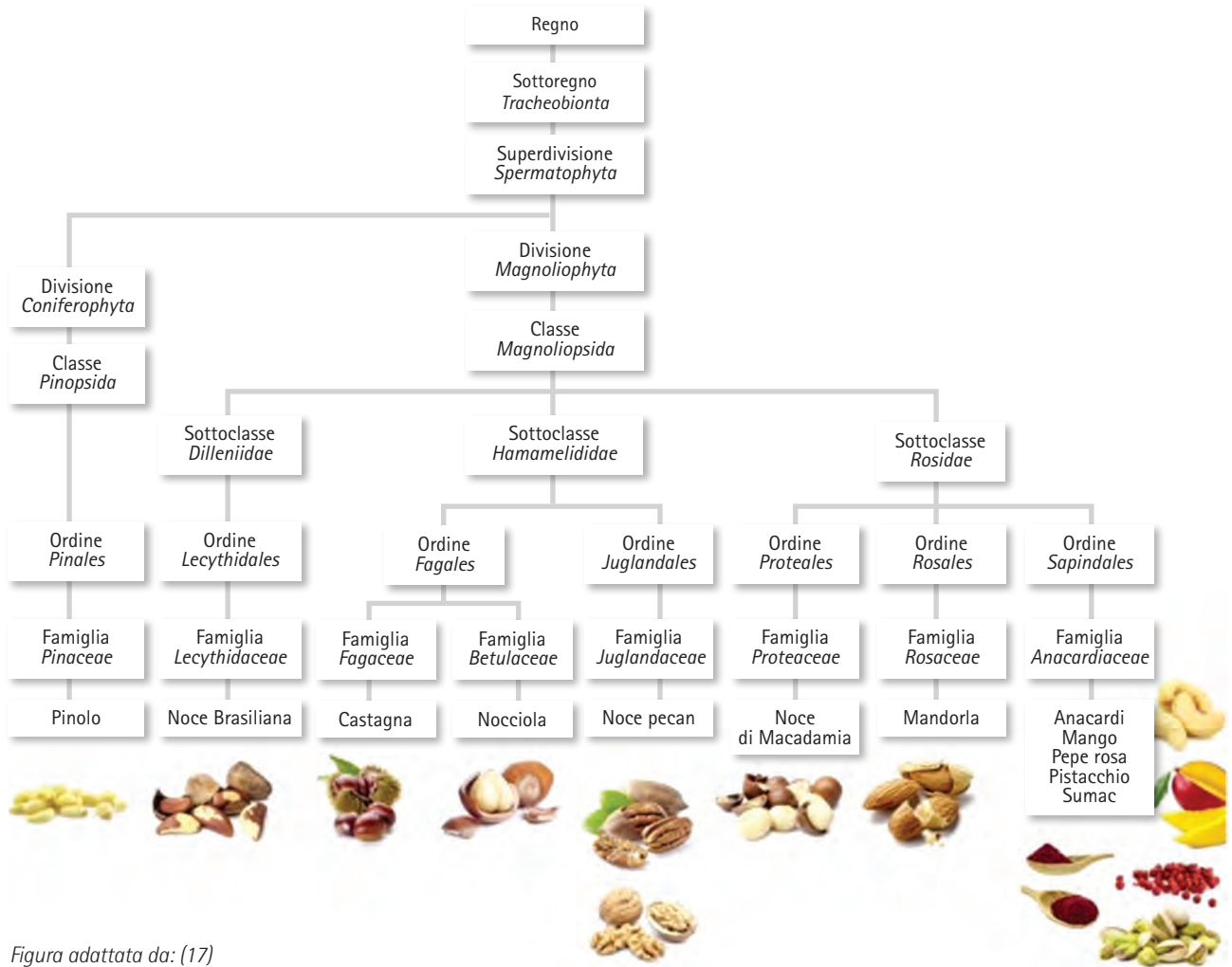


Figura adattata da: (17)

ziente (26).

Infine, un ulteriore fenotipo clinico è rappresentato dalla LTP syndrome, più frequente nelle regioni mediterranee, caratterizzata da sensibilizzazione alle proteine di trasferimento lipidico non

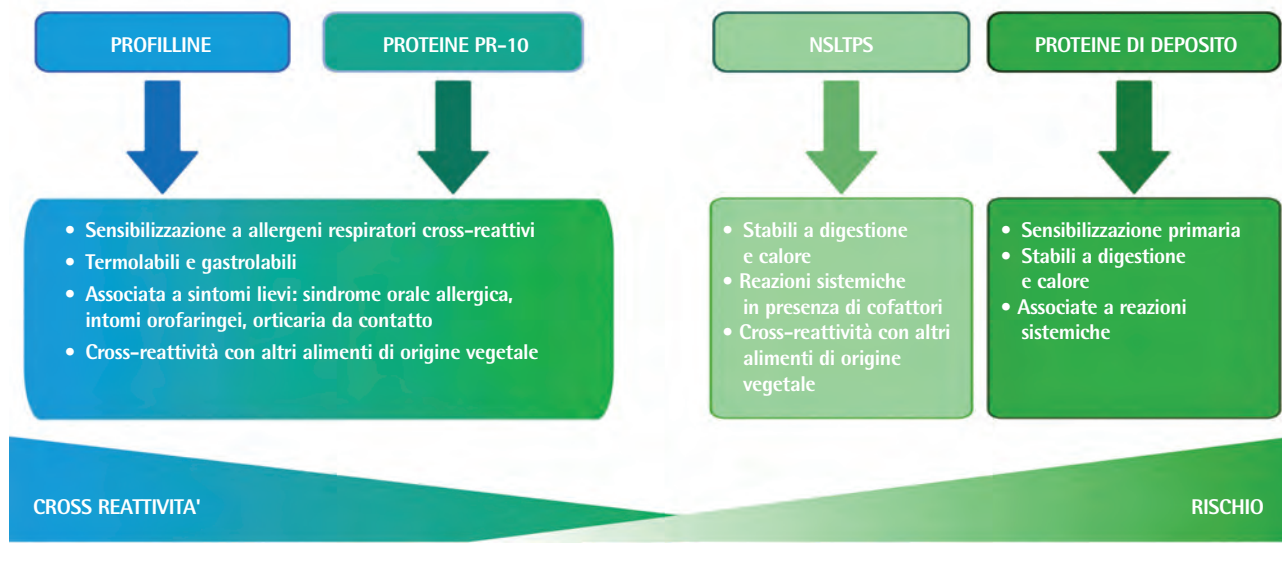
specifiche, quali Cor a 8 e Jug r 3, molecole di piccole dimensioni ma altamente stabili al calore e alla digestione. In questi pazienti il sensibilizzante primario è spesso rappresentato da Pru p 3, ovvero l'LTP della pesca in grado di determina-

re cross-reattività con la frutta a guscio, anche in assenza di una concomitante allergia ai pollini (8, 9, 16). Clinicamente questi pazienti possono manifestare una elevata variabilità di quadri clinici: dal sindrome orale allergica fino a l'anafilassi



Figura 2

Grading di gravità e caratteristiche delle differenti classi di proteine contenute nella frutta a guscio



e un aspetto distintivo è la possibile dipendenza dei sintomi da cofattori (esercizio fisico, Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei e alcol) che possono aumentare la gravità o la probabilità della reazione allergica (27).

5. Diagnosi

La diagnosi di allergia alla frutta a guscio è complessa e graduale, si fonda sull'integrazione critica tra anamnesi clinica, test cutanei, determinazioni sierologiche delle IgE specifiche (verso l'alimento intero e verso la sua molecolare) e, quando necessario, test di provocazione orale. L'anamnesi risulta il primo fondamentale passaggio che guida il restante percorso diagnostico, nella storia clinica devono essere indagati i sintomi, il timing di insorgenza rispetto all'ingestione, la

quantità di alimento assunta, la presenza di eventuali cofattori favorenti, la ripetibilità delle reazioni nel tempo e la presenza di comorbidità allergiche, incluse rinite, asma o dermatite atopica.

Il dato anamnestico viene poi confermato o meno e quindi caratterizzato il tipo di allergia attraverso test in vivo e in vitro.

Gli skin prick tests (SPTs) rappresentano un esame di primo livello, ritenuto positivo quando il diametro del pomfo è ≥ 3 mm, tuttavia, la capacità predittiva di specifici cut-off varia in modo significativo tra studi e tra differenti tipi di frutta a guscio.

In alcuni lavori, un pomfo ≥ 8 mm è stato associato a un'elevata probabilità di allergia clinica per noce, nocciola e anacardo, con valori predittivi positivi su-

periori al 95%, mentre in altri studi, ad esempio sulla nocciola, lo stesso cut-off ha mostrato un valore predittivo positivo di soli 74%, rendendo necessario un diametro ≥ 17 mm per raggiungere una certezza diagnostica del 100%; al contrario, per la noce brasiliana sono stati riportati valori altamente predittivi già con pomfi ≥ 6 mm (28–30).

L'utilizzo del prick-by-prick con alimento fresco può aumentare l'accuratezza diagnostica rispetto agli estratti commerciali, che possono essere carenti di allergeni labili o di proteine lipidiche come le oleosine (30).

La determinazione delle IgE specifiche (sIgE) verso estratti completi, con un cut-off standard di $\geq 0,35$ kU/L, è altamente sensibile per identificare la sensibilizzazione, ma presenta una specificità



limitata, con un'elevata frequenza di falsi positivi (3). Per predire con elevata certezza una reattività clinica sono necessari cut-off molto più elevati e fortemente variabili tra i diversi alimenti, come valori ≥ 15 –18,5 kU/L per la noce, soglie molto discordanti per l'anacardo (da 8 fino a oltre 100 kU/L in studi differenti) e livelli relativamente bassi per la noce brasiliana, per la quale è stato riportato un valore predittivo positivo del 100% già a $\geq 3,5$ kU/L (28–31).

In questo contesto, la diagnostica molecolare (CRD) rappresenta un avanzamento cruciale, consentendo una più accurata stratificazione del rischio attraverso la misurazione delle IgE verso singole componenti allergeniche.

La sensibilizzazione ad Ana o 3, albumina 2S dell'anacardo, si è dimostrata il marker più accurato per predire allergia clinica ad anacardo (sensibilità 96% e specificità 94%) e pistacchio, con elevata accuratezza già a basse concentrazioni e permettendo di discriminare in maniera efficace fra tolleranti e allergici (Tabella 1) (7).

Analogamente, la positività per Cor a 14 e Cor a 9 nella nocciola identifica soggetti con allergia primaria alle nocciole e a rischio di reazioni sistemiche severe, con un elevato valore predittivo negativo che consente di escludere con affidabilità un'allergia primaria in caso di negatività, sebbene il valore predittivo positivo possa risultare limitato in alcune coorti pediatriche (28, 30, 32, 33).

Per la noce, Jug r 1 presenta valori più elevati nei bambini allergici rispetto ai bambini tolleranti e risulta un predittore superiore rispetto all'estratto completo, mentre Jug r 4 riveste un ruolo chiave



Tabella 1

Cutoff suddivisi per tipo di alimento dei valori degli SPTs e delle sIgE

Alimento	Cutoffs per skin prick test	Cutoffs per IgE
Nocciola	≥ 8 –17 mm: 74–100% VPP >5 mm: sensibilità 82% specificità 78%	$\geq 0,7$ –15 kU/L: 57–92% VPP 2,34 kU/L: sensibilità 79%, specificità 62%
Noce	≥ 8 mm: 95% VPP >3 mm: sensibilità 86% specificità 42% VPP 59% VPN 76%	5,07–18,5 kU/L 95–99% VPP 2,50 kU/L sensibilità 67% specificità 60% VPP 62% VPN 66% 2,8 kU/L: sensibilità 87% specificità 82%
Pecan	≥ 7 mm 75% VPP	/
Anacardo	>5 mm: sensibilità 93% specificità 92% ≥ 8 mm: 95% VPP >10–12 mm: 95% VPP	≥ 8 –14,9 kU/L: 95% VPP 1,1 kU/L: sensibilità 94% specificità 97%
Noce brasiliana	≥ 6 mm: VPP 100% ≥ 9 mm: accuratezza $\geq 95\%$	$\geq 3,5$ kU/L: 100% VPP
Pinolo	>7 mm: sensibilità 28% specificità 100% VPP 100% VPN 79%	>0,60 kU/L: sensibilità 56% specificità 68% VPP 36% VPN 83%
Mandorla	/	0,8 kUA/L $\leq$ $\geq 7,6$ kUA/L: sensibilità e specificità del 90%
Pistacchio	/	≥ 88 kU/L: 90% accuratezza



Tabella 2

Classificazione delle classi di proteine a oggi disponibili e dosabili

Fonte	Allergeni termo-gastro stabili				Allergeni termo-gastro labili	
	11S globuline	7S globuline	2S globuline	LTP	PR-10	Profiline
Nocciola <i>Corylus avellana</i>	Cor a 9**	Cor a 11	Cor a 14*	Cor a 14*	Cor a 1**	Cor a 2*
Mandorla <i>Prunus dulcis</i>	Pru du 6	-	-	Pru du 3	-	Pru du 4
Anacardo <i>Anacardium occidentale</i>	Ana o 2**	Ana o 1	Ana o 3*	Ana o 3*	-	-
Pistacchio <i>Pistacia vera</i>	Pis V 2	Pis V 3	Pis v 1	Pis v 1	-	-
Noce <i>Juglans regia</i>	Jug r 4	Jug r 2**	Jug r 1***	Jug r 3**	-	-
Pecan <i>Carya illinoensis</i>	Car i 2	-	Car i 1	-	-	-
Pecan <i>Carya illinoensis</i>	Car a 2		Ber e 2**	Ber e 1**	-	-
Pinolo <i>Pinus pinea</i>	Pin p 1**	-	-	Pin p 1**	Coc n 1*	Coc n 5
Noce di cocco <i>Cocos nucifera</i>	Coc n 4	Coc n 2	-	-	-	Coc n 5

In grassetto: disponibili in commercio (* ISAC, **ImmunoCAP)

Figura adattata da: (48)

nell'identificazione dei pazienti con allergia combinata noce-pecan. Inoltre, i pazienti sensibilizzati alla LTP della noce (Jug r 3) possono reagire anche alle LTP di altra frutta a guscio (7, 8).

Per le arachidi, la gravità della reazione è correlata al numero di sensibilizzazioni alle proteine di deposito (Ara h 1, 2, 3, 6). Ara h 2 e Ara h 6 rappresentano i marker più rilevanti dell'allergia primaria all'arachide; di questi, Ara h2 è quello più specifico, mentre Ara h6 contribuisce a migliorare l'accuratezza diagnostica

poiché studi hanno dimostrato come in pazienti con storia di reazione allergica a arachide, in assenza di sensibilizzazione verso Ara 1,2,3 possano essere presenti IgE verso Ara h6 (30, 31, 34, 35).

Nel suo insieme, la caratterizzazione molecolare della sensibilizzazione non rappresenta un mero esercizio diagnostico, ma uno strumento essenziale per la stratificazione del rischio, la prognosi e la gestione personalizzata del paziente con allergia alla frutta a guscio (Tabella 2).

In situazioni selezionate, soprattutto nei

casi complessi o discordanti, può essere utilizzato il test Basophil Activation Test (BAT) che consente di distinguere tra sensibilizzazione IgE asintomatica e allergia clinicamente rilevante, grazie alla valutazione della risposta cellulare ex vivo all'esposizione all'allergene. L'utilità clinica principale del BAT è la riduzione del ricorso ai test di provocazione orale (OFC), che sono procedure ad alto rischio e dispendiose in termini di tempo: l'impiego del BAT in un algoritmo diagnostico stepwise consente di evitare



fino al 75% dei test di provocazione positivi, mantenendo un'accuratezza diagnostica del 96-100% (36-38).

Nei casi in cui i dati clinici e i test allergologici risultino discordanti o non conclusivi, l'OFC in ambiente protetto rimane il gold standard diagnostico, permettendo di confermare o escludere con certezza la rilevanza clinica della sensibilizzazione. Secondo le raccomandazioni PRACTALL, il test viene condotto con somministrazioni incrementali ogni 20-30 minuti e interrotto sulla base di criteri standardizzati di sicurezza, spesso supportati da un sistema "a semaforo" per la valutazione delle reazioni. L'OFC deve essere eseguito in ambiente specialistico, con personale esperto e attrezzature per la gestione di reazioni allergiche gravi, inclusa l'anafilassi.

6. Cenni di trattamento: dieta di eliminazione vs immunoterapia specifica

Il trattamento dell'allergia alla frutta a guscio si basa attualmente su una combinazione di strategie di evitamento, gestione delle reazioni accidentali e, in contesti selezionati, interventi di modulazione della risposta immunitaria (2, 39). Lo standard di cura rimane l'evitamento rigoroso dell'alimento responsabile, associato alla disponibilità di una terapia di emergenza per il trattamento delle reazioni acute (39). Storicamente, questo approccio si è tradotto in una "blanket avoidance", ovvero nell'esclusione indiscriminata di tutta la frutta a guscio dalla dieta; tuttavia, le evidenze più recenti e l'impiego di strumenti diagnostici avanzati hanno progressi-

vamente orientato la gestione verso un consumo selettivo dei singoli frutti, basato sulla tolleranza clinica individuale dimostrata attraverso test diagnostici appropriati e, quando indicato, test di provocazione orale in ambiente protetto (7, 8, 12, 16, 26, 30).

La dieta di eliminazione semplifica la gestione quotidiana della allergia e riduce il rischio immediato di reazioni legate a contaminazioni crociate o a errori di identificazione degli alimenti da parte del paziente o della famiglia. Tuttavia, questo approccio comporta anche rilevanti svantaggi, tra cui una marcata restrizione dietetica, un impatto negativo sulla qualità di vita e un aumento dell'ansia nei pazienti e nei caregiver, legata a possibili reazioni accidentali non prevedibili (2, 3, 7). Nei bambini, l'eliminazione prolungata può inoltre determinare rischi nutrizionali, interferire con una crescita e favorire lo sviluppo di una vera allergia clinica verso frutti precedentemente tollerati a seguito di un periodo di evitamento completo (2). L'immunoterapia orale (Oral Immunotherapy, OIT) rappresenta attualmente l'approccio di desensibilizzazione più studiato e con i risultati migliori nell'allergia alla frutta a guscio. Essa consiste nella somministrazione quotidiana di dosi progressivamente crescenti dell'allergene, con l'obiettivo di aumentare la soglia di reazione e proteggere il paziente da esposizioni accidentali (2, 3). Studi clinici hanno riportato tassi di successo elevati, in particolare per noce e anacardo. Un ulteriore vantaggio è rappresentato dal fenomeno della cross-desensibilizzazione, per cui il trattamento di un

determinato frutto può conferire una protezione anche verso frutti botanicamente correlati (39-42). Tuttavia durante l'OIT si possono avere eventi avversi, talvolta necessitanti l'utilizzo di adrenalina durante la fase di incremento delle dosi e l'alimento deve essere continuato a essere assunto a domicilio per mantenere la desensibilizzazione. Inoltre, sono riportati possibili (seppur molto rari) casi di complicanze gastrointestinali, tra cui l'esofagite eosinofila o altre forme di infiammazione eosinofila indotta dall'immunoterapia (2, 8).

Approcci alternativi, come l'immunoterapia sublinguale (SLIT) e l'immunoterapia epicutanea (EPIT), sono oggetto di crescente interesse. La SLIT presenta un profilo di sicurezza più favorevole, con effetti collaterali prevalentemente locali a carico del cavo orale, ma un'efficacia inferiore rispetto all'OIT e dati attualmente limitati soprattutto ad alcune forme di allergia, come quella alla nocciola e alla sindrome da LTP (43). L'EPIT, basata sull'applicazione transcutanea dell'allergene mediante cerotti, offre un'ulteriore opzione con un buon profilo di sicurezza, ma con un'efficacia generalmente più modesta e con evidenze ancora insufficienti per un impiego routinario nella frutta a guscio (44, 45). In questo scenario terapeutico, l'omalizumab, anticorpo monoclonale anti-IgE, ha assunto un ruolo sempre più rilevante. Recentemente approvato sopra l'anno di vita dalla Food and Drug Association (FDA) come monoterapia per ridurre il rischio di reazioni allergiche da esposizioni accidentali a più alimenti (46), l'omalizumab trova un im-



piego particolarmente interessante come adiuvante dell'OIT, in quanto consente una più rapida escalation delle dosi e una significativa riduzione della frequenza e della gravità delle reazioni avverse durante la fase iniziale del trattamento (2, 8). L'OUTMATCH study ha dimostrato che un numero significativo di pazienti trattati con omalizumab è in grado di tollerare quantità di proteina allergenica nettamente superiori a quelle tipicamen-

te coinvolte nelle esposizioni accidentali, configurando questa strategia come una promettente opzione per migliorare la sicurezza e l'efficacia del trattamento dell'allergia alla frutta a guscio (47).

7. Conclusioni

In conclusione, l'allergia alla frutta a guscio è una malattia allergica in crescita come prevalenza. A questa crescita epidemiologica si è associato nel tempo

un sempre più accurato studio delle metodiche diagnostiche e terapeutiche. In particolare, la CRM quando usata in modo mirato sulla base del dato anamnestico, consente di fenotipizzare il paziente e quindi di distinguere i soggetti a elevato rischio di anafilassi potenzialmente fatale da quelli con manifestazioni lievi e localizzate, guidando in questo modo decisioni terapeutiche adeguate a ciascun paziente nella sua individualità.



Bibliografia

1. Smeekens JM, Bagley K, Kulis M. Tree nut allergies: Allergen homology, cross-reactivity, and implications for therapy. *Clinical & Experimental Allergy*. 2018;48(7):762-772. doi:10.1111/cea.13163
2. Pasioti M, Xepapadaki P, Mathioudakis AG, et al. Current options in the management of tree nut allergy: A systematic review and narrative synthesis. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2024;35(5). doi:10.1111/pai.14132
3. Chudoba A, Zebrowska A, Sybilski AJ. Tree Nut Allergy in Children—What Do We Know?—A Review. *Nutrients*. 2024;16(23):3978. doi:10.3390/nu16233978
4. Clark AT, Anagnostou K, Ewan PW. Cashew nut causes more severe reactions than peanut: case-matched comparison in 141 children. *Allergy*. 2007;62(8):913-916. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01447.x
5. McWilliam V, Koplin J, Lodge C, et al. The Prevalence of Tree Nut Allergy: A Systematic Review. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(9):54. doi:10.1007/s11882-015-0555-8
6. Couch C, Franxman T, Greenhawt M. Characteristics of tree nut challenges in tree nut allergic and tree nut sensitized individuals. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2017;118(5):591-596.e3. doi:10.1016/j.anai.2017.02.010
7. Brough HA, Gourgey R, Radulovic S, et al. Latest Developments in the Management of Nut Allergies. *Curr Treat Options Allergy*. 2021;8(2):97-110. doi:10.1007/s40521-021-00290-2
8. Midun E, Radulovic S, Brough H, et al. Recent advances in the management of nut allergy. *World Allergy Organization Journal*. 2021;14(1):100491. doi:10.1016/j.waojou.2020.100491
9. Spolidoro GCI, Lisik D, Nyassi S, et al. Prevalence of tree nut allergy in Europe: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2024;79(2):302-323. doi:10.1111/all.15905
10. Sicherer SH, Furlong TJ, DeSimone J, et al. The US Peanut and Tree Nut Allergy Registry: Characteristics of reactions in schools and day care. *J Pediatr*. 2001;138(4):560-565. doi:10.1067/mpd.2001.111821
11. Sicherer SH, Muñoz-Furlong A, Godbold JH, et al. US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(6):1322-1326. doi:10.1016/j.jaci.2010.03.029
12. McWilliam VL, Perrett KP, Dang T, et al. Prevalence and natural history of tree nut allergy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2021;14(1):100491. doi:10.1016/j.waojou.2020.100491



Bibliografia

- nology. 2020;124(5):466-472. doi:10.1016/j.anai.2020.01.024
13. McWilliam V, Peters R, Tang MLK, et al. Patterns of tree nut sensitization and allergy in the first 6 years of life in a population-based cohort. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;143(2):644-650.e5. doi:10.1016/j.jaci.2018.07.038
 14. Höfer V, Dölle-Bierke S, Sabouraud-Leclerc D, et al. A Growing Concern for Cashew and an Unexpected Risk From Almonds: Data From the Anaphylaxis Registry. *Allergy*. 2025;80(10):2837-2848. doi:10.1111/all.16619
 15. Clark AT, Ewan PW. The development and progression of allergy to multiple nuts at different ages. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2005;16(6):507-511. doi:10.1111/j.1399-3038.2005.00310.x
 16. Geiselhart S, Hoffmann-Sommergruber K, Bublin M. Tree nut allergens. *Mol Immunol*. 2018;100:71-81. doi:10.1016/j.molimm.2018.03.011
 17. Bastiaan-Net S, Reitsma M, Cordewener JHG, et al. IgE Cross-Reactivity of Cashew Nut Allergens. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;178(1):19-32. doi:10.1159/000493100
 18. Anagnostou A. Insights into tree nut and sesame consumption from a cohort of 80 peanut-allergic children. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2019;30(3):389-392. doi:10.1111/pai.13016
 19. Maloney JM, Rudengren M, Ahlstedt S, et al. The use of serum-specific IgE measurements for the diagnosis of peanut, tree nut, and seed allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;122(1):145-151. doi:10.1016/j.jaci.2008.04.014
 20. Elizur A, Appel MY, Nachshon L, et al. NUTCo Reactivity - Acquiring Knowledge for Elimination Recommendations (NUT CRA-CKER) study. *Allergy*. 2018;73(3):593-601. doi:10.1111/all.13353
 21. Brough HA, Caubet JC, Mazon A, et al. Defining challenge-proven coexistent nut and sesame seed allergy: A prospective multicenter European study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;145(4):1231-1239. doi:10.1016/j.jaci.2019.09.036
 22. Andorf S, Borres MP, Block W, et al. Association of Clinical Reactivity with Sensitization to Allergen Components in Multifood-Allergic Children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(5):1325-1334.e4. doi:10.1016/j.jaip.2017.01.016
 23. Wangorsch A, Jamin A, Lidholm J, et al. Identification and implication of an allergenic PR-10 protein from walnut in birch pollen associated walnut allergy. *Mol Nutr Food Res*. 2017;61(4). doi:10.1002/mnfr.201600902
 24. Yanagida N, Sato S, Asaumi T, et al. Risk Factors for Severe Reactions during Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenges. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017;172(3):173-182. doi:10.1159/000458724
 25. Tagliati S, Barni S, Giovannini M, et al. Nut Allergy: Clinical and Allergological Features in Italian Children. *Nutrients*. 2021;13(11):4076. doi:10.3390/nu13114076
 26. Giovannini M, Skypala JJ, Caubet JC, et al. Diagnosis and Management of Pollen Food Allergy Syndrome to Nuts. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(3):599-604. doi:10.1016/j.jaip.2024.01.025
 27. Pascal M, Muñoz-Cano R, Reina Z, et al. Lipid transfer protein syndrome: clinical pattern, cofactor effect and profile of molecular sensitization to plant-foods and pollens. *Clinical & Experimental Allergy*. 2012;42(10):1529-1539. doi:10.1111/j.1365-2222.2012.04071.x
 28. Giovannini M, Fazi C, Tesi M, et al. Walnut Allergy in Children: A Diagnostic Test Accuracy Study. *Clinical & Experimental Allergy*. 2025;55(10):952-954. doi:10.1111/cea.70078
 29. Mori F, Fazi C, Pertile R, et al. Pine nut allergy in children: A diagnostic test accuracy study. *Clinical & Experimental Allergy*. 2022;52(7):901-903. doi:10.1111/cea.14173
 30. Sampson HA, Arasi S, Bahnson HT, et al. AAAAI-EAACI PRACTALL : Standardizing oral food challenges—2024 Update. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2024;35(11). doi:10.1111/pai.14276
 31. Santos AF, Riggioni C, Agache I, et al. EAACI guidelines on the management of IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2025;80(1):14-36. doi:10.1111/all.16345
 32. Carraro S, Berardi M, Bozzetto S, et al. COR a 14-specific IgE predicts symptomatic hazelnut allergy in children. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2016;27(3):322-324. doi:10.1111/pai.12526
 33. Eller E, Mortz CG, Bindslev-Jensen C. Cor a 14 is the superior serological marker for hazelnut allergy in children, independent of concomitant peanut allergy. *Allergy*. 2016;71(4):556-562. doi:10.1111/all.12820
 34. Kukkonen AK, Pelkonen AS, Mäkinen-Kiljunen S, et al. Ara h 2 and Ara 6 are the best predictors of severe peanut allergy: a



Bibliografia

- double-blind placebo-controlled study. *Allergy*. 2015;70(10):1239-1245. doi:10.1111/all.12671
35. Eller E, Baumann K, Skov PS, et al. Measurement of Ara h 6 can improve diagnosis in patients suspected of peanut allergy. *Clinical & Experimental Allergy*. 2023;53(6):683-685. doi:10.1111/cea.14321
36. Bergmann MM, Santos AF. Basophil activation test in the food allergy clinic: its current use and future applications. *Expert Rev Clin Immunol*. 2024;20(11):1297-1304. doi:10.1080/1744666X.2024.2336568
37. Santos AF, Lack G. Basophil activation test: food challenge in a test tube or specialist research tool? *Clin Transl Allergy*. 2016;6(1):10. doi:10.1186/s13601-016-0098-7
38. Santos AF, Alpan O, Hoffmann H. Basophil activation test: Mechanisms and considerations for use in clinical trials and clinical practice. *Allergy*. 2021;76(8):2420-2432. doi:10.1111/all.14747
39. Santos AF, Riggioni C, Agache I, et al. EAACI guidelines on the management of IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2025;80(1):14-36. doi:10.1111/all.16345
40. Elizur A, Appel MY, Nachshon L, et al. Cashew oral immunotherapy for desensitizing cashew-pistachio allergy (NUT CRACKER study). *Allergy*. 2022;77(6):1863-1872. doi:10.1111/all.15212
41. Elizur A, Appel MY, Nachshon L, et al. Walnut oral immunotherapy for desensitisation of walnut and additional tree nut allergies (Nut CRACKER): a single-centre, prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(5):312-321. doi:10.1016/S2352-4642(19)30029-X
42. Bégin P, Winterroth LC, Dominguez T, et al. Safety and feasibility of oral immunotherapy to multiple allergens for food allergy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2014;10(1):1. doi:10.1186/1710-1492-10-1
43. Enrique E, Pineda F, Malek T, et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: A randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;116(5):1073-1079. doi:10.1016/j.jaci.2005.08.027
44. Senti G, Freiburghaus AU, Kundig TM. Epicutaneous/transcutaneous allergen-specific immunotherapy: rationale and clinical trials. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(6):582-586. doi:10.1097/ACI.0b013e32833f1419
45. Greenhawt M, Sindher SB, Wang J, et al. Phase 3 Trial of Epicutaneous Immunotherapy in Toddlers with Peanut Allergy. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(19):1755-1766. doi:10.1056/NEJMoa2212895
46. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/Label/2021/103976s52381bl.pdf
47. Wood RA, Togias A, Sicherer SH, et al. Omalizumab for the Treatment of Multiple Food Allergies. *New England Journal of Medicine*. 2024;390(10):889-899. doi:10.1056/NEJMoa2312382
48. Arasi S, Mastrorilli C, Barni S. Allergia alla frutta a guscio: approccio diagnostico. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica*. 2017:23-26.



RECENSIONI

Comorbidità dell'intolleranza all'istamina in un caso di allergia polivalente

Comorbidity of Histamine Intolerance and Polyvalent Allergy: A case Report and literature review

Wojas O. et al. *Healthcare* 2025, 13, 94.
<https://doi.org/10.3390/healthcare13020094>

L'importanza dell'intolleranza all'istamina (HIS) è nota, ma l'assenza di protocolli diagnostici e terapie specifiche rende la sua gestione difficoltosa. L'istamina endogena è presente nei mastociti e nei basofili, mentre quella esogena è presente in alcuni cibi, soprattutto nei pesci della famiglia *Scombridae* (sgombro, tonno); i sintomi dell'intolleranza

all'istamina possono manifestarsi in caso si presentino nel corpo concentrazioni di istamina superiori alle sue capacità di smaltimento. Tale intolleranza può infatti derivare da una scarsa attività dell'enzima preposto alla sua degradazione (diamina ossidasi, DAO), condizione presente in alcune persone per motivi genetici (es. SNP su gene codificante), infiammazioni dell'intestino (luogo di maggior espressione di DAO) o assunzione di farmaci compromettenti espressione o funzionamento di DAO e stimolanti il rilascio di HIS endogena.

Il caso riportato da Wojas e colleghi riguarda un uomo di 30 anni dal quadro clinico caratterizzato da rinite allergica e asma precedentemente diagnosticate mediante SPT; il paziente è stato in seguito sottoposto a immunoterapia specifica per graminacee, betulla, *D. farinae* e *D. pteronyssinus*, a cui ha reagito positivamente, con una riduzione dei sintomi del 30%. Ciononostante, il soggetto ha manifestato reazioni



Figura 1

Esempi di alimenti istamino-liberatori

ALIMENTI ISTAMINO-LIBERATORI



Frutta



Cioccolato



Pomodori



Funghi



Frutta secca



Albume d'uovo



Pesce



Soia



Spezie



Caffè



Vino



Birra

Fonte immagine: Dr.ssa Valentina Cuomo, "Intolleranza istamina: alimenti da evitare e sintomi", *SempreFarmacia.it*



quali eritema facciale, orticaria, prurito, dolore addominale, tachicardia dopo i pasti a base di svariati tipi di cibo. I sintomi, solitamente, si risolvevano con una doppia dose di antistaminici; al paziente è inoltre stata prescritta l'epinefrina mediante autoiniettore. In seguito alla testimonianza del paziente circa la difficoltà a deglutire bocconi di cibo troppo grandi o duri, il soggetto è stato sottoposto a una osservazione gastroscopica e biopsia esofagea che ha condotto all'ipotesi di esofagite eosinofila.

Al paziente è stata quindi prescritta una dieta di esclusione per latte, uova, frumento, soia, pesce e frutti di mare, unitamente a pantoprazolo (inibitore di pompa protonica) a una dose di 40 mg/die, con miglioramenti tuttavia minimi del quadro. L'esame fisico completo in seguito effettuato non ha rivelato alcun segno patologico degno di nota, al di fuori di una lieve ipertrofia dei turbinati inferiori; il paziente ha inoltre confessato di aver abbandonato la dieta prescritta a causa delle difficoltà di aderirvi.

Al paziente è stato dunque effettuato un saggio dell'attività enzimatica di DAO: un'attività di 7,5 U/mL, contro un range di riferimento di 14-33 U/mL, ha confermato la ridotta attività dell'enzima, e un livello di attività normale per triptasi (3,78 ng/mL, con range di riferimento < 10 ng/mL). Un esame spirometrico ha consentito di escludere casi di ostruzione bronchiale.

I sintomi di esofagite eosinofila hanno indotto i clinici a sottoporre il paziente a una esofagogastroduodenoscopica con biopsia esofagea: l'esame ha evidenziato un restringimento dell'esofago lungo tutta la sua lunghezza, carenza di peristalsi, mucosa leggermente ingrossata, friabile, con rotture locali in seguito a insufflazione, e linea Z irregolare. È stata inoltre effettuata una colonscopia per vagliare l'ipotesi di altre condizioni infiammatorie o patologie del tratto gastrointestinale (celiachia, intolleranza al lattosio e morbo di Chron), con esito negativo.

Le evidenze così raccolte hanno portato alla conferma della diagnosi per esofagite eosinofila e intolleranza all'istamina. Al paziente è stata quindi proposta una nuova dieta con l'esclusione di svariati alimenti quali latte, uova, soia, frumento, pesce e frutti di mare, formaggio, alcol, vari affettati, spinaci, melanzane, avocado, pomodori, ketchup, cioccola-

to, cetrioli e lievito. È stato inoltre prescritta l'assunzione di budesonide (1 mg b.i.d.) per 12 settimane, e un preparato di DAO (DAOSiN, una compressa t.i.d.) prima dei pasti. Dopo un mese di terapia, il paziente non ha più necessitato di epinefrina e i sintomi di intolleranza all'istamina si sono quasi risolti; tuttavia, il paziente ha avuto difficoltà a seguire la dieta prescritta e ha ripreso a consumare alcol. Un secondo esame endoscopico ha inoltre rivelato un peggioramento dell'esofagite eosinofila. Il paziente è stato infine indirizzato verso un Centro Clinico specialistico per essere sottoposto a un trattamento con Dupilumab, mantenendo la supplementazione di DAO e i trattamenti della terapia farmacologica preesistente.

In questa esperienza gli autori hanno mostrato le possibili complicanze intrinseche legate alla coesistenza tra l'intolleranza all'istamina e le allergie IgE dipendenti, a causa della possibilità di una sovrapposizione dei sintomi delle due diverse condizioni cliniche.

In generale, il riscontro di una coesistenza di comorbidità allergiche e non allergiche rende particolarmente difficoltose sia la diagnosi che l'eventuale percorso terapeutico da adottare, vista anche l'assenza di standard terapeutici approvati su larga scala. Gli autori concludono auspicandosi che la loro esperienza possa essere utile a chiunque si trovi di fronte a casi analoghi.

Pancreatite acuta in seguito ad anafilassi indotta da cibo

A Case Report of Acute Pancreatitis in Food-Induced Anaphylaxis

Wiese J et al. *Cureus*. 2024 Oct 7;16(10):e71017. doi: 10.7759/cureus.71017. PMID: 39525265; PMCID: PMC11548797.

Nel *case report* qui descritto, Wiese et al. pongono enfasi sul collegamento di determinati problemi di salute la cui genesi è associabile all'insorgenza di un fenomeno anafilattico.

È infatti questo il caso di una donna di 54 anni che ha sviluppato pancreatite acuta (*acute pancreatitis*, AP) in seguito ad anafilassi



indotta da cibo. La donna è stata ricoverata d'urgenza in seguito al consumo di un pasto ricco di carne e formaggio (*"steak alfredo"*); la paziente ha avvertito subito dopo il pasto un senso di nausea con conseguente vomito e insorgenza di sintomi quali prurito, orticaria, dispnea, costrizione al petto, e movimenti intestinali intensificati. La storia clinica della paziente era caratterizzata da asma, ipotiroidismo e allergie a ossicodone-acetaminofene, lattice, latte, azitromicina, e alcuni agenti di contrasto; ciononostante, la donna non ha riferito casi precedenti di anafilassi o cambi recenti nelle medicazioni assunte.

In sede di ricovero, il primo trattamento è stato la somministrazione di un litro di Ringer lattato, epinefrina intramuscolare, difenidramina e metilprednisone; i parametri vitali della donna sono velocemente migliorati, con una stabilizzazione della pressione sanguigna, del battito cardiaco e della frequenza di respirazione. La paziente ha ricevuto un ulteriore litro di Ringer lattato, e tenuta comunque in osservazione.

Circa dodici ore dopo l'evento anafilattico, la paziente ha avvertito un forte dolore addominale; un'ecografia ha escluso la possibilità di calcoli renali, mentre una tomografia computerizzata ha evidenziato ispessimenti adiposi ed edema nella zona pancreatica; unitamente all'evidenza di livelli di lipasi significativamente elevati (558 unità/L), alla paziente è stata diagnosticata una pancreatite acuta e quindi sottoposta a terapia a base di analgesici e Ringer lattato intravenoso continuo a 1,5 ml/kg/h per 24 ore; il trattamento ha prevenuto lo sviluppo di complicazioni del quadro clinico, con miglioramento dei dolori addominali. Non sono stati necessari ulteriori interventi terapeutici o diagnostici, e dopo cinque giorni la paziente è stata dimessa dalla clinica.

Il sospetto da parte degli autori di una possibile correlazione tra pancreatite e fenomeni allergici si basa sul quadro generale della paziente, nei risultati dell'*imaging* e nella risposta alle cure fornite. In generale, gli autori fanno presente come sia noto che numerose cellule pro-infiammatorie (neutrofili, eosinofili, mastociti etc.) abbiano, nei casi di pancreatite (es. infiammazioni dell'ampolla di Vater che portano a reflussi di bile nei dotti pancreatici; vasodilatazione e aumentata permeabilità vascolare con conseguente ipotensione e flusso sanguigno ridotto nel pancreas) un ruolo cruciale nel promuovere specificamente risposte allergiche in seguito alla assunzione di cibo. Sono inoltre stati esclusi le possibili correlazioni tra i farmaci assunti dalla paziente e lo sviluppo di AP, sulla base delle

evidenze note a riguardo (es. il potenziale ruolo di GLP-1 RA sull'iperplasia cellulare e la genesi di ambienti infiammatori).

Gli autori concludono rimarcando l'importanza di prendere anche in considerazione eventuali fattori allergici nell'insorgenza di condizioni patologiche apparentemente scollegate, per quanto possa apparire controintuitivo. La gestione dell'AP richiede un'adeguata stratificazione del rischio e un approccio multidisciplinare, che in casi come questo, potrebbe svilupparsi da quello che il paziente porta in tavola.

Allergia al pesce: scala di allergenicità dei pesci e ruolo predittivo di epitopi della parvalbumina nella popolazione cinese

Fish Allergenicity Ladder and Parvalbumin Epitopes for Predicting Clinical Cross-Reactivity and Reintroduction in Chinese Population.

Wai CYY et al.

Allergy 2025;80(10):2810-2823.

I pesci costituiscono uno dei più importanti allergeni alimentari, e spesso ai soggetti che risultano allergici a un tipo di pesce viene consigliato loro di evitare tutti i vari tipi di pesce, indipendentemente dall'appartenenza a specie diverse. Questo sulla base di una positività IgE nei confronti dell'allergene maggiore presente nei pesci, cioè la parvalbumina (*12-kDa sarcoplasmic calcium-binding protein*). In realtà, come già precedentemente osservato anche dagli autori dell'articolo oggetto della presente recensione, si sono registrate negli ultimi tempi segnalazioni di pazienti con mono-allergia nei confronti di un solo tipo di pesce, in grado al contempo di tollerare l'ingestione di altri. Questo rende la gestione clinica dei pazienti affetti da questa allergia piuttosto complessa per la notevole varietà di specie ittiche edibili, i cui effetti sensibilizzanti possono dipendere da vari fattori quali l'allergenicità (dipendente come si vedrà dalla quantità di parvalbumina in esse presente) dalle diverse abitudini alimentari e metodi di cottura in uso nella popolazione. Come ampiamente sottolineato dagli autori, l'effettuazione di una diagnosi

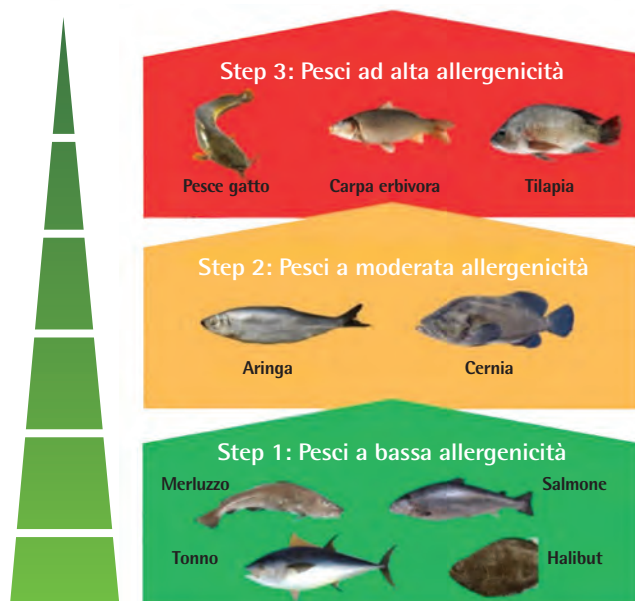


più precisa di allergia al pesce consentirebbe di individuare i pazienti più a rischio di reazioni avverse, al contempo evitando a quelli meno sensibili di escludere dalla propria dieta specie ittiche a cui sono tolleranti. Nell'intento quindi di migliorare la fase diagnostica di questa specifica allergia, gli autori si sono fatti promotori di uno studio su larga scala prendendo in considerazione le reazioni cliniche, i livelli di IgE specifiche osservate nel siero di pazienti allergici nei confronti delle diverse specie ittiche (tonno, salmone, merluzzo, carpa, pesce gatto, ippoglosso (halibut), aringa, cernia e tilapia e in aggiunta parvalbumina ricombinante) e la correlazione dei suddetti parametri con i livelli riscontrabili di parvalbumina. In aggiunta, lo studio si è esteso avendo come obiettivo l'eventuale identificazione di specifici epitopi *IgE-binding* della parvalbumina, in qualche modo predittivi di un eventuale fenomeno di cross-reattività. A tale scopo sono stati arruolati 166 soggetti allergici al pesce, reclutati in 5 Centri Ospedalieri in Hong Kong sulla base di reazioni allergiche immediate dopo l'ingestione di pesce, chiedendo poi agli stessi di compilare un que-

stionario con l'indicazione di tutte le specie ittiche facenti parte della loro dieta, sia quelle che avevano suscitato loro una reazione allergica ovvero quelle tollerate senza alcun sintomo. I suddetti pazienti sono stati poi sottoposti a una serie di indagini cliniche volte a valutare il livello di IgE specifiche nel siero degli stessi nei confronti delle specie ittiche prese in considerazione, l'intensità della risposta cutanea al prick test e al test di provocazione orale; parallelamente, nelle stesse si è determinato il contenuto di parvalbumina sia in termini di *protein content* che a livello del trascrittoma, individuando mediante un'opportuna procedura, trascritti omologhi della parvalbumina. Sulla base della self-reported history dei pazienti arruolati e della distribuzione nel loro siero dei livelli di IgE verso i campioni di cui sopra, 98 dei 166 pazienti di questi sono risultati positivi a tutti gli estratti di pesce a differenza degli altri (68), risultati oligo- o mono-positivi. È stata poi osservata una stretta correlazione tra i livelli di IgE verso gli estratti di pesce e quelli verso la parvalbumina ricombinante, e soprattutto che le quantità di parvalbumina determinata nei vari pesci mediante analisi proteomica e trascrittomica erano correlati a una maggiore allergenicità. Tenendo conto che la parvalbumina è coinvolta nella contrazione muscolare, gli autori hanno osservato che il loro riscontro concordava con altri report secondo i quali i grandi pesci migratori, in cui sono maggiormente sviluppate le fibre muscolari scure per la continua attività natatoria, mostrino un livello di parvalbumina significativamente inferiore rispetto a quei pesci che, avendo una attività natatoria assai meno intensa, presentano uno sviluppo maggiore delle fibre muscolari bianche e conseguentemente livelli più elevati di parvalbumina. L'insieme di tutti i dati, una volta sottoposti a un'analisi statistica molto complessa, ha portato gli autori a costruire una scala di allergenicità delle varie specie ittiche considerate. Più precisamente partendo dal livello più basso di potenziale allergenico troviamo: step 1 (tonno, halibut, salmone e merluzzo); step 2 (aringa e cernia); step 3 (pesce gatto, carpa e tilapia) (Figura 1). L'indagine si è poi estesa per verificare l'eventuale esistenza, nella parvalbumina, di epitopi *IgE-binding* specifici in grado di predire la cross-reattività clinica, ovvero la tolleranza o la sensibilizzazione allergica nei confronti di determinate specie ittiche. A tale scopo è stato effettuato un approccio di *epitope mapping* della parvalbumina di 4 diverse specie ittiche (salmone, merluzzo, cernia e carpa) utilizzando sieri di soggetti allergici al pesce (n=11), di soggetti parzialmente tolleranti (n=12) o di soggetti pienamente tolleranti (n=5), sulla base di un test di provocazione orale. In questo modo è stato individuato

Figura 1

Scala di allergenicità delle specie ittiche considerate





un epitopo IgE-binding (Epi c, 64–78) nella sequenza amminoacidica della parvalbumina di cernia riconosciuto specificamente da sieri di soggetti allergici alla cernia e alla carpa. In parallelo è stato individuato nella parvalbumina di salmone un epitopo IgE-binding (Sal sβ, 119–33) che può considerarsi come un biomarker in grado di differenziare nei soggetti allergici alla carpa e alla cernia, quelli tolleranti al salmone. L'identificazione di questi due epitopi è di grande rilevanza in un'ottica di “*precision diagnosis*” di allergia al pesce; riuscire a predire in pazienti, con specifica allergia al pesce in generale, quelli tolleranti verso determinate specie ittiche consentirebbe una loro re-introduzione nella dieta, con benefici effetti soprattutto nel caso del salmone, particolarmente ricco in omega-3. Gli autori concludono il loro interessante contributo, sottolineando che i dati ottenuti necessitano di ulteriori conferme in studi che prevedano l'arruolamento di un numero più significativo di pazienti allergici ovvero tolleranti al pesce, possibilmente di respiro multinazionale, visto che il loro studio è stato effettuato sulla popolazione cinese.

Siamo sicuri che una compromissione dell'epitelio intestinale sia l'unica responsabile di una sensibilizzazione ad allergeni alimentari?

Is gastrointestinal epithelial barrier dysfunction the only responsible for sensitization to food allergens?

Asero R et al. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* Vol 57, N.4, 147–153, 2025.

Come noto, le barriere epiteliali rappresentano una sorta di scudo protettivo nei confronti di agenti esterni quali patogeni, inquinanti e allergeni e numerose evidenze dimostrano che una loro compromissione, in particolare a livello della cute ovvero del tratto respiratorio, si associa allo sviluppo di malattie allergiche quali asma, rinite, dermatite atopica, esofagite eosinofila ma anche di altre malattie croniche. Non è invece ancora ben definito, come sottolineato dagli autori dell'articolo, il ruolo dell'epitelio gastrointestinale nella *food allergy*. Essi

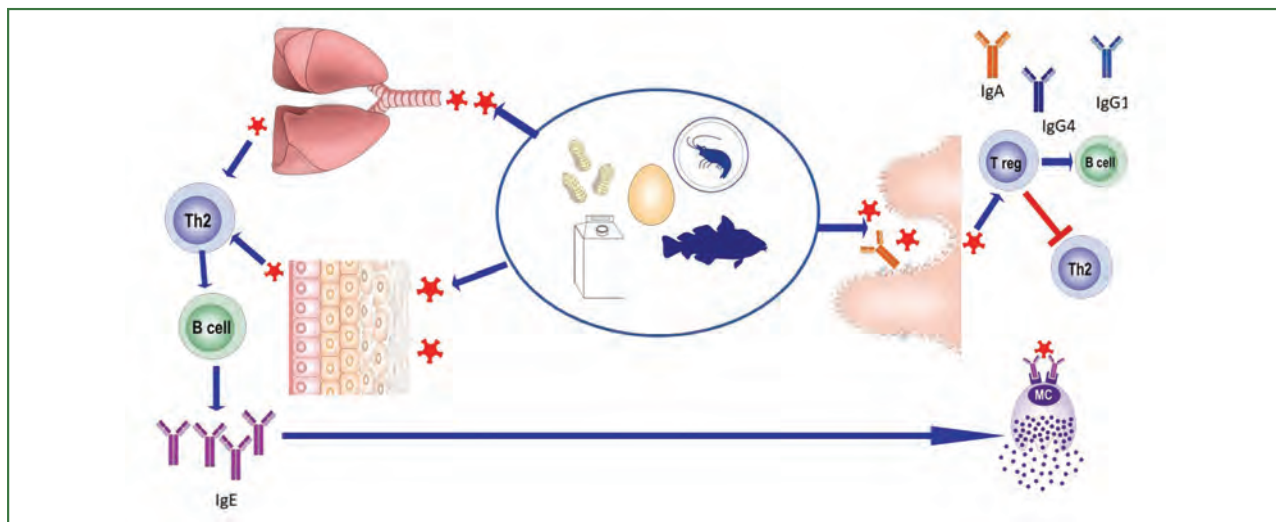
ci ricordano che in condizioni normali l'epitelio intestinale, in virtù della sua struttura, consente l'assorbimento dei nutrienti e delle *food proteins* ma mancano chiare dimostrazioni che una compromissione dello stesso sia la principale causa della *food allergy*, visto che quest'ultima si può sviluppare anche quando l'integrità della barriera gastrointestinale rimane preservata. Inoltre, viene sottolineato che il contatto tra *food allergens* e sistema immunitario conseguente al loro assorbimento intestinale, porta generalmente allo sviluppo di una tolleranza specifica mediata dall'induzione di vari meccanismi immunologici, tra cui la stimolazione di linfociti T regolatori (Treg cells) e la produzione di anticorpi IgA specifici. L'ipotesi che una sensibilizzazione allergica verso gli allergeni di latte e uova, osservata nell'infanzia ovvero nei primi anni di vita, sia da attribuire a una immaturità del distretto intestinale si scontra con i molteplici casi in cui queste specifiche allergie compaiono in età più avanzata come nel bambino e nell'adulto.

Il richiamo degli autori sia agli studi in modelli animali (topi in particolare) in cui la sensibilizzazione primaria allergica nei confronti dell'ovoalbumina (uno degli allergeni più clinicamente rilevanti) può essere indotta mediante via sottocutanea o peritoneale, e difficilmente per via orale, che a report presenti in letteratura, ha portato gli stessi a considerare l'ipotesi che una “*food allergy/sensitization*” possa originarsi anche al di fuori del distretto intestinale e avvenire, per esempio, tramite via cutanea o respiratoria. Questa osservazione concorda con altre che mettono in discussione i paradigmi tradizionali sulla *food allergy*, mettendo allo stesso tempo in luce la complessità dei meccanismi che inducono una sensibilizzazione allergica. A conferma di ciò gli autori, prendendo spunto dalla letteratura, citano una serie di situazioni molto particolari e intriganti; tra queste ne segnaliamo alcune: LEAP study (*Learning Early About Peanut Allergy*). In questo studio gli autori hanno osservato che l'allergia alle arachidi si sviluppa più frequentemente nei bambini di nazionalità ebraica che vivono in UK (i quali evitano il loro consumo nei primi anni di vita) rispetto a quelli che vivono in Israele i quali, al contrario, introducono le arachidi nella dieta piuttosto precocemente. Da qui l'affermazione che un'introduzione precoce delle arachidi nella dieta riduce il rischio di una sensibilizzazione allergica, modulando la risposta immunitaria in senso tollerogeno.



Figura 1

Esposizione primaria ad allergeni alimentari



L'esposizione primaria ad allergeni alimentari assunti per via digestiva portano ad anergia ovvero alla produzione di anticorpi IgG1, IgG4 e/o IgA. L'esposizione del sistema immunitario ad allergeni alimentari per via respiratoria o per via cutanea lesa (come nei pazienti affetti da dermatite atopica) porta a una risposta di tipo Th2 e infine a una produzione di anticorpi IgE che poi si diffondono in tutto il corpo. La successiva ingestione degli stessi allergeni alimentari può potenzialmente causare reazioni allergiche severe.

Altri esempi interessanti riguardano casi in cui la sensibilizzazione primaria non è legata all'ingestione di allergeni alimentari bensì causata dalla esposizione extra-intestinale ad allergeni omologhi presenti in altre sostanze. Uno di questi riguarda l'allergene oligosaccharide galactose- α -1,3-galactose (α -Gal) scoperto in seguito a casi di anafilassi dopo la prima somministrazione di Cetuximab (farmaco costituito da un anticorpo monoclonale chimerico utilizzato in oncologia), ovvero dopo ingestione di carne rossa. Entrambi gli eventi sono causati da una sensibilizzazione primaria all' α -Gal, sviluppatasi a seguito del morso di parassiti quali per esempio l'*Ixodes ricinus*.

Altri esempi coinvolgono sensibilizzazioni primarie causate da molecole presenti nel polline che poi si estendono anche a molecole omologhe cross-reattive presenti in alimenti (*pollen-food syndrome*). L'allergene responsabile della sensibilizzazione

primaria è la peamacleina, un allergene minore del polline di cipresso appartenente alla famiglia delle *Gibberellin-Regulated Proteins* (GRP) che cross-reagisce con una molecola omologa presente nella pesca (Pru p7) e in altre *plant derived foods*. Un altro caso simile noto come *Mugwort-Celery-Spice Syndrome* è rappresentato dalle defensine (specificamente Art a 1, Amb a 4), molecole presenti nel polline delle Asteraceae responsabile di una sensibilizzazione allergica primaria che poi si estende a molecole omologhe di origine alimentare presenti nelle arachidi (Ara h 12 e 13) e nel sedano (Api g 7).

Gli autori concludono auspicandosi che le ricerche future continuino a esplorare l'interazione tra barriera gastrointestinale, tolleranza immunologica e fattori ambientali per migliorare le strategie preventive e terapeutiche da adottare nei pazienti affetti da allergie alimentari su scala globale.



Fare informazione, fare professione



A cura di **Franco Frati**

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

L'immunoterapia specifica in età pediatrica

Dr.ssa Chiaretta Trincianti,
Istituto Gaslini, Genova

L'immunoterapia allergene-specifica rappresenta oggi l'unico trattamento in grado di modificare in modo duraturo la storia naturale delle malattie allergiche. In età pediatrica riveste un ruolo particolarmente rilevante, poiché diminuisce i sintomi allergologici, ma può anche contribuire a prevenire lo sviluppo dell'asma nei bambini e negli adolescenti affetti da rinite allergica.

L'immunoterapia specifica per allergeni inalanti è ampiamente utilizzata nei bambini con rinite e/o asma allergico e può essere somministrata per via sottocutanea (SCIT) o sublinguale (SLIT). In ambito pediatrico, la scelta ricade frequentemente sulla SLIT, in virtù della facilità di somministrazione domiciliare, della minore invasività e di un profilo di sicurezza generalmente elevato.

La compliance del paziente e del nucleo familiare rappresenta un elemento cruciale per l'efficacia del trattamento, poiché l'immunoterapia richiede un'assunzione regolare e prolungata nel tempo. Risulta pertanto fondamentale, in fase di prescrizione, fornire informazioni chiare e complete sulle modalità di somministrazione e sulle caratteristiche del farmaco, evidenziando come l'aderenza terapeutica e la motivazione del bambino siano determinanti per il successo del percorso di immunoterapia. In tale contesto, è opportuno affrontare preventivamente, durante la visita specialistica, le principali criticità legate alla gestione quotidiana della SLIT. Sebbene l'immunoterapia sublinguale presenti un profilo di sicurezza ampiamente documentato, la disponibilità del medico prescrittore a un confronto continuativo con i genitori e con il paziente, anche attraverso modalità di contatto a distanza, soprattutto nelle fasi iniziali del trattamento, favorisce il consolidamento dell'alleanza terapeutica e contribuisce a migliorare l'aderenza alla terapia. In questo scenario, lo sviluppo delle tecnologie digitali e degli strumenti di telemedicina può rappresentare un valido supporto nella gestione e nel monitoraggio dei pazienti che intraprendono un percorso di desensibilizzazione, consentendo un'assistenza più tempestiva e continuativa e facilitando l'accesso a chiarimenti e indicazioni cliniche.

Numerose evidenze scientifiche dimostrano che l'immunoterapia per allergeni inalanti, se correttamente prescritta e adeguatamente monitorata, è in grado di ridurre la sintomatologia della rinite e dell'asma allergico, diminuire il ricorso alla terapia farmacologica e migliorare significativamente la qualità di vita del paziente allergico, con benefici che possono persistere per diversi anni anche dopo la sospensione del trattamento.



Flogosi eosinofila: esperienza clinica

Dr.ssa Silvia Canalis

Specialista in Allergologia e Immunologia Clinica

La flogosi eosinofila è un processo infiammatorio caratterizzato dall'accumulo tissutale, attivazione e degranulazione degli eosinofili, cellule effettrici dell'immunità innata e adattativa. Questo fenomeno è sostenuto principalmente da una risposta immunitaria di tipo Th2, mediata da citochine come interleuchina-5 (IL-5), essenziale per la maturazione e la sopravvivenza degli eosinofili, e IL-4 e IL-13, coinvolte nel rimodellamento tissutale e nella risposta allergica (1, 2, 3).

Nel corso della mia esperienza clinica, durante il percorso di specializzazione presso il centro di Allergologia e Immunologia Clinica del Policlinico Universitario di Monserrato (CA), diretto dal Professor Stefano Del Giacco, ho potuto osservare differenti forme di flogosi eosinofila, soprattutto in pazienti affetti da asma eosinofilo e da EGPA (Granulomatosi Eosinofila con Poliangioite).

Durante la pratica clinica con pazienti affetti da asma eosinofilo, abbiamo innanzitutto effettuato una valutazione completa, raccogliendo la storia clinica e verificando la gravità dei sintomi. Abbiamo eseguito esami ematici per la conta degli eosinofili, spirometria per valutare la funzione polmonare, FeNO e, quando indicato, test allergologici. In questi pazienti è infatti consuetudine eseguire prima gli Skin Prick Test e, se necessario, dosare le IgE specifiche, con l'obiettivo di valutare l'eventuale indicazione a un'immunoterapia allergene-specifica, che risulta fondamentale nella gestione dell'asma. L'AIT in determinati pazienti infatti, ha un ruolo cruciale in quanto non cura solo i sintomi, ma modifica il decorso naturale della malattia (4).

Il trattamento di base consiste nell'utilizzo di corticosteroidi inalatori e broncodilatatori; nei pazienti più gravi o non responsivi, abbiamo introdotto terapie biologiche mirate (mAb Anti-IL-5, Anti-IL-5R α , Anti-IL-4/IL-13, Anti-TSLP), seguendo attentamente la risposta clinica. Questo approccio ci ha consentito di personalizzare la terapia e migliorare sia il controllo

dei sintomi che la qualità di vita, riducendo significativamente l'infiammazione e le riacutizzazioni.

Nei pazienti con EGPA, la flogosi eosinofila, invece, coinvolge non solo le vie respiratorie, ma anche i vasi sanguigni di piccolo e medio calibro, causando vasculite e danno multiorgano. Clinicamente, questi pazienti presentano spesso asma bronchiale, eosinofilia periferica marcata e sintomi sistemici come neuropatia periferica e lesioni cutanee. La gestione richiede ancora corticosteroidi sistemici e, nei casi più gravi, immunosoppressori, ma oggi le terapie biologiche stanno assumendo un ruolo centrale: nei nostri pazienti trattati con anticorpi monoclonali anti IL-5, abbiamo osservato una marcata riduzione dell'eosinofilia, minor necessità di corticosteroidi sistemici e un miglioramento complessivo della qualità di vita.

Questa esperienza mi ha permesso di comprendere come la flogosi eosinofila sia un fenomeno trasversale, che può manifestarsi sia in patologie a interessamento prevalentemente respiratorio, come l'asma eosinofilo, sia in forme sistemiche e vasculitiche, come l'EGPA, e soprattutto come le terapie biologiche mirate rappresentino oggi uno strumento fondamentale per modulare l'infiammazione eosinofila e personalizzare la cura dei pazienti, migliorando significativamente la loro qualità di vita.



Bibliografia

1. Nagata M, Nakagome K, Soma T. Mechanisms of eosinophilic inflammation. *Asia Pac Allergy*. 2020 Apr 16;10(2):e14. doi: 10.5415/apallergy.2020.10.e14. PMID: 32411579; PMCID: PMC7203432.
2. Buchheit KM, Shaw D, Chupp G, et al. Interleukin-5 as a pleiotropic cytokine orchestrating airway type 2 inflammation: Effects on and beyond eosinophils. *Allergy*. 2024 Oct;79(10):2662-2679. doi: 10.1111/all.16303. PMID: 39359069.
3. Nakagome K, Nagata M. The Possible Roles of IL-4/IL-13 in the Development of Eosinophil-Predominant Severe Asthma. *Biomolecules*. 2024 May 2;14(5):546. doi: 10.3390/biom14050546. PMID: 38785953; PMCID: PMC1117569.
4. Boursiquot JN, Gagnon R, Quirt J, et al. Allergen immunotherapy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 20 (Suppl 3), 66 (2024). <https://doi.org/10.1186/s13223-024-00935-2>.