

## VIII Giornata Fiorentina dedicata ai pazienti con malattie mieloproliferative croniche

Sabato 28 aprile 2018

***M. Loredana Iorno***

**CRIMM**

Centro di Ricerca e Innovazione  
per le Malattie Mieloproliferative



***Allergologia ed Immunologia Clinica***  
**Dipartimento delle Specialità Mediche**  
**Resp.le D.ssa Donatella Macchia**  
**UsIToscanaCentro**



# Segni e sintomi di Anafilassi

Gonfiore della congiuntiva

Naso che cola

Gonfiore alle labbra  
lingua e/o alla gola

**Cuore e vasi:**  
- tachicardia o  
bradicardia  
- ipotensione

**Pelle:**  
- orticaria  
- prurito  
- vampate di  
calore

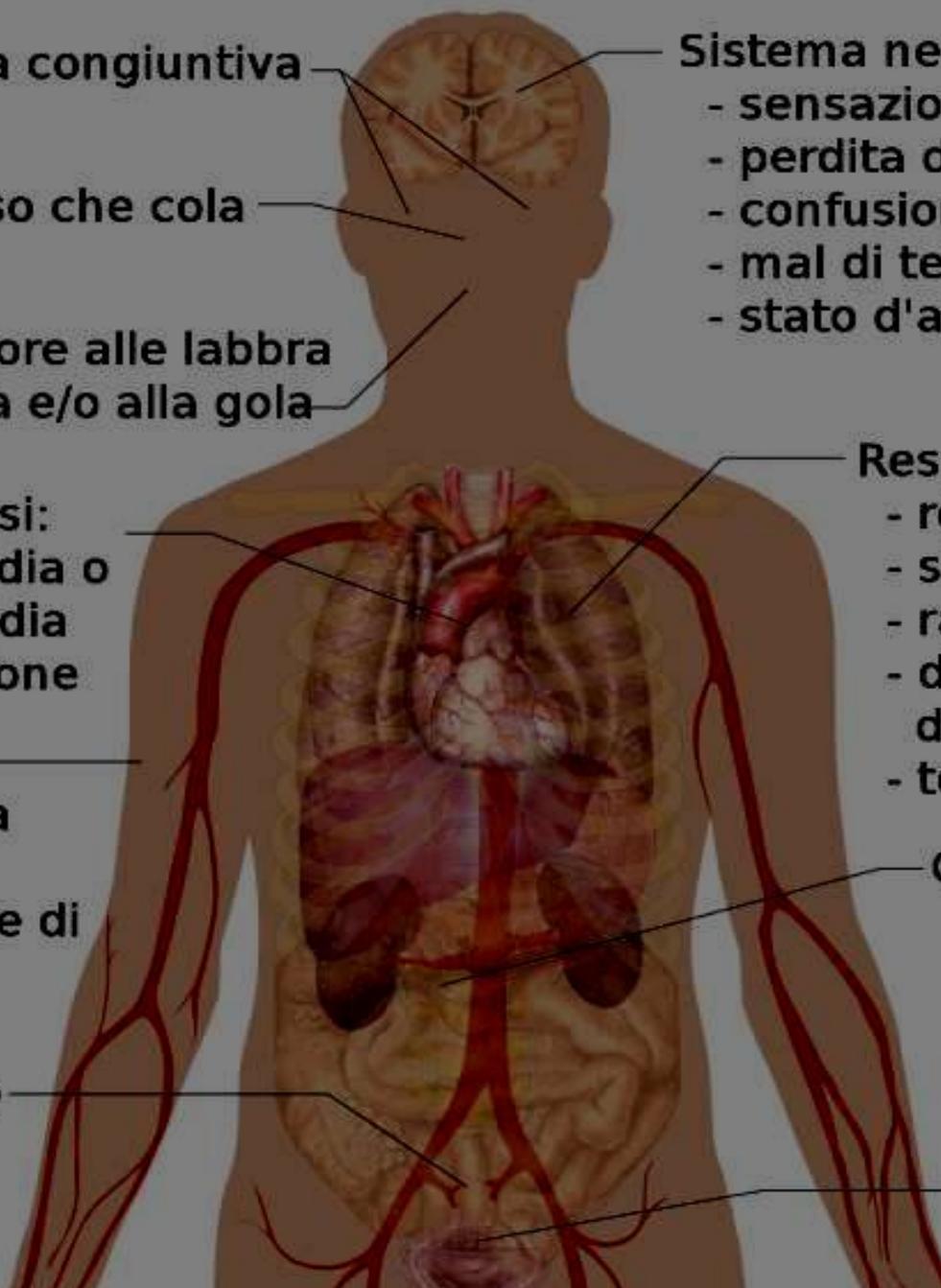
Dolore pelvico

**Sistema nervoso centrale:**  
- sensazione di testa vuota  
- perdita di conoscenza  
- confusione  
- mal di testa  
- stato d'ansia

**Respirazione:**  
- respiro corto  
- sibili e stridori  
- raucedine  
- dolore nella  
deglutizione  
- tosse

**Gastrointestinali:**  
- crampi  
addominali  
- diarrea  
- vomito

Incontinenza



Per quali sintomi il  
paziente con mastocitosi  
viene inviato dal medico  
curante all'allergologo?

# PRURITO

Può essere spontaneo o parossistico, di intensità media, localizzato nel sito di infiltrazione. Sintomo più frequente della mastocitosi cutanea. Può verificarsi in seguito a lieve traumatismo di una lesione o per il semplice riscaldamento della cute dopo il bagno.



# MANIFESTAZIONI GASTROENTERICHE

Nausea

Vomito

Diarrea

Crampi addominali



**Pazienti affetti da mastocitosi possono avere gravi reazioni dopo punture di insetti imenotteri**



# ||| Cause di Anafilassi

## ● Alimenti

- - Crostacei, frutta secca, latte, uova ecc.

## ● Lattice

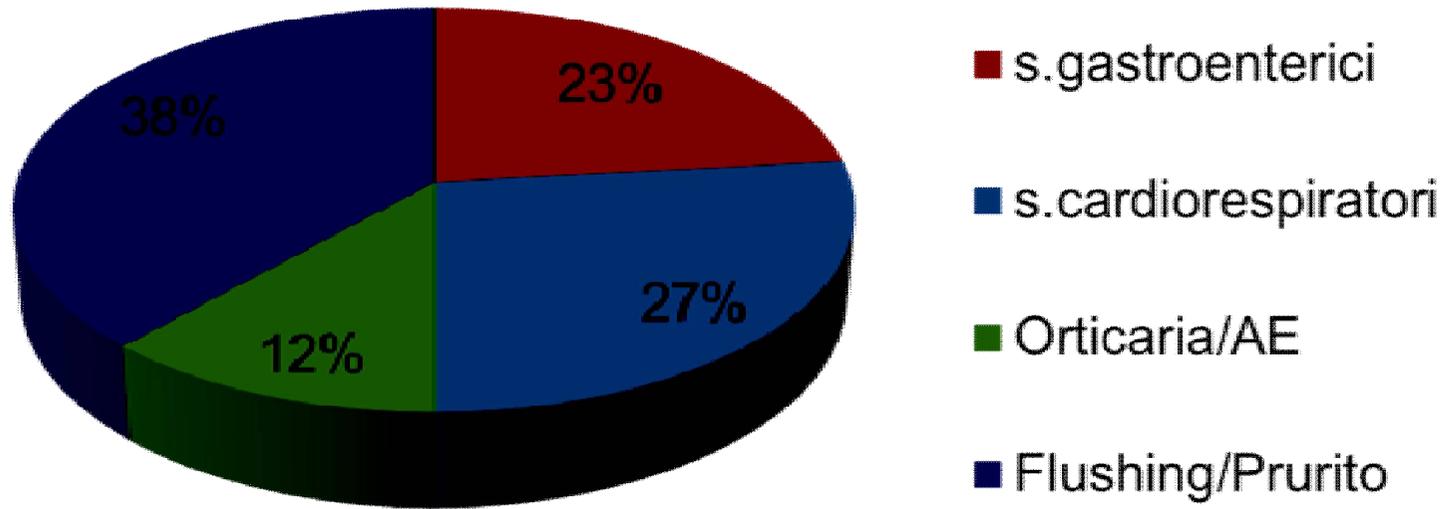
## ● **Veleno di insetti imenotteri**

- - Ape, vespe e calabroni

## ● **Farmaci:**

- - Beta-lattamici, tetracicline, sulfamidici, anestetici (miorilassanti), MDC

# MANIFESTAZIONI CLINICHE



# PERCORSO ALLERGOLOGICO

- **Raccolta accurata dei dati anamnestici**
- **Prove allergologiche per :**
  - -allergeni inalanti
  - -allergeni alimentari
  - -veleno di imenotteri
  - -per farmaci a lettura immediata e ritardata
- **Test in vitro** (triptasi, ricerca IgE totali, IgE specifiche, bilancio immunologico, dosaggio IG)

# Diagnosi immuno allergologica

---

## *Anamnesi*



- ◆ La raccolta e l'interpretazione dei dati anamnestici costituiscono la premessa alla diagnosi di qualsiasi forma morbosa
- ◆ Nelle allergopatie, tuttavia, l'anamnesi assume particolare importanza. L'obiettività clinica, infatti, al momento dell'osservazione, potrebbe essere del tutto negativa, poiché spesso si tratta di manifestazioni che compaiono con carattere di accessionalità

## I test allergologici possono essere effettuati:

- direttamente sul paziente (in vivo);
- oppure su campioni biologici (in vitro).

I test *in vivo* comprendono:

- ✓ **test cutanei**
- ✓ test di provocazione

I test *in vitro* comprendono:

- ✓ **Dosaggio IgE totali**
- ✓ **Dosaggio IgE specifiche**
- ✓ Altri

# IL PERCORSO DIAGNOSTICO ALLERGOLOGICO: TEST A DISPOSIZIONE

## SKIN PRICK TEST



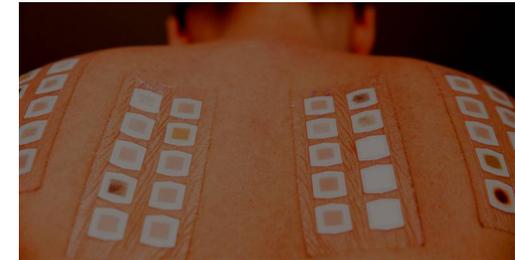
[allergologo.net](http://allergologo.net)

## INTRADERMOREAZIONE



[privivkinfo.ru](http://privivkinfo.ru)

## PATCH TEST



[www.3csalute.it](http://www.3csalute.it)

## TEST DI TOLLERANZA



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

## DOSAGGIO TRIPTASI

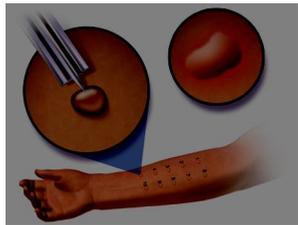


[toscana-r](http://toscana-r)

# IL PERCORSO DIAGNOSTICO ALLERGOLOGICO: PRICK TEST ED INTRADERMOREAZIONE

**TUTTI I TEST CUTANEI VANNO ESEGUITI A 4-6 SETTIMANE DI DISTANZA DALLA REAZIONE A FARMACI O IMENOTTERI**

## SKIN PRICK TEST



Prick Latex

Controlli positivo e negativo

Lettura a 20 minuti

Reazioni Immediate (SOLO IgE mediate)

Bassa sensibilità, alta specificità

## INTRADERMOREAZIONE

Diluiti 1:10, 1:100

Aghi da insulina, 0.03-0.05 mL



Pomfo d=3-5 mm

Lettura a 20 minuti

Reazioni ritardate (a volte + a 24-48h) ed immediate

Alta sensibilità, minore specificità

**POS**  
**= d ≥ 3 mm**

**> % di positività in reazioni gravi**  
(>52% IN ANAFILASSI, 82%+ipotensione)

Ann Allergy Asthma Immunol 105:259-273,2010.  
PLoS One. 2014;9:e100154.

**VPN elevato: 97%\***

**> % di positività se test eseguiti entro 6 mesi**  
(>50% di IgE med: positive)

Allergy 2009;64:234-41.

\* Clin Exp Allergy. 2010;40:805- 10/ Allergy Asthma Proc. 37:482-488, 2016/ Allergy Clin Immunol Pract Month 2017 In Press

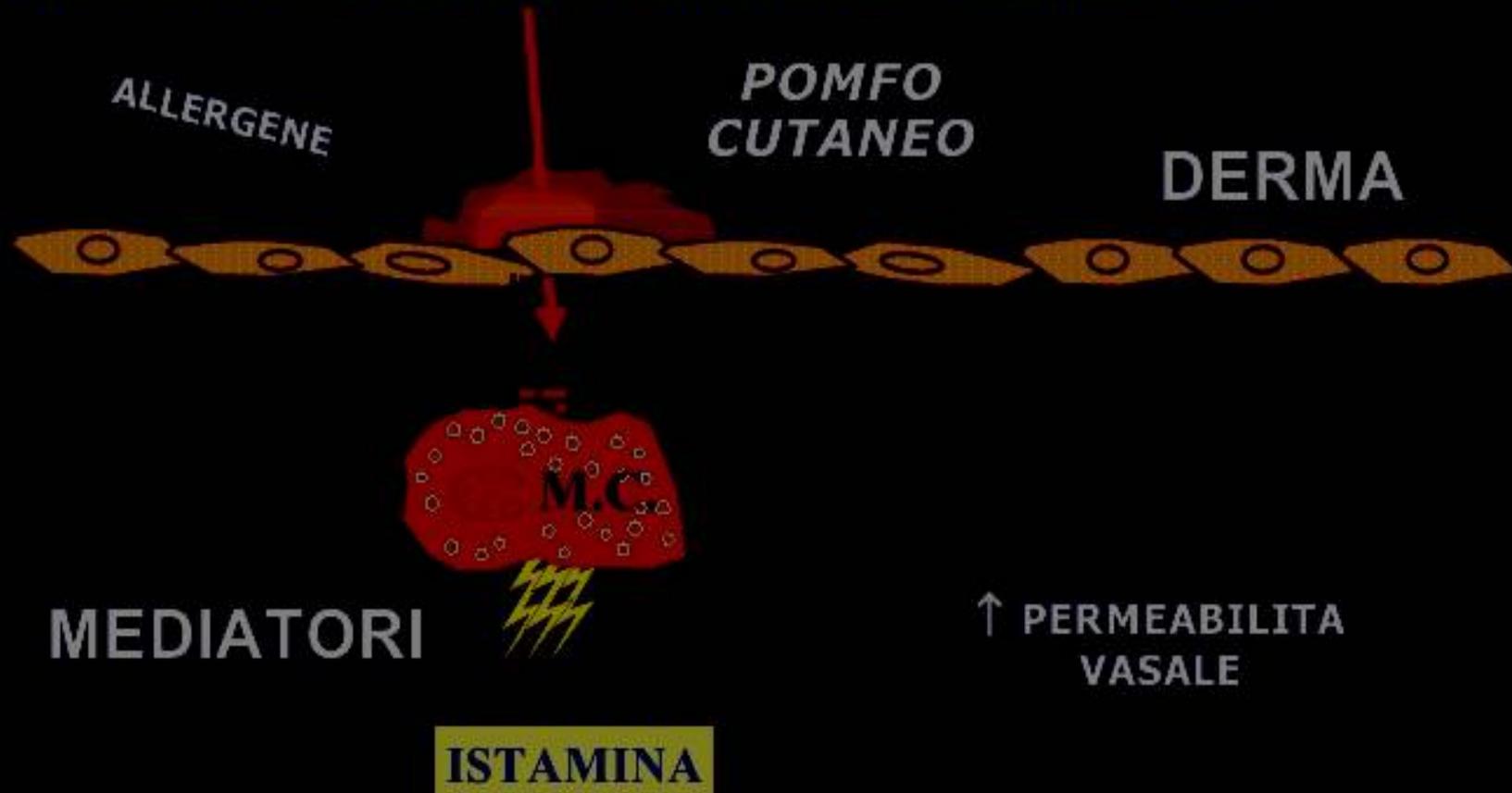


1	2	
3	4	
5		

# Diagnosi immunoallergologica

## Prick test

*Il prick test è una vera e propria reazione in miniatura*





# Diagnosi immunoallergologica

## *Prick test: lettura dei risultati*

---

- Il prick test con allergeni deve prevedere l'esecuzione in parallelo di un *controllo negativo* (costituito dal diluente dell'estratto allergenico, solitamente fisiologica glicerinata) e di un *controllo positivo* (istamina 10 mg/ml in soluzione fisiologica glicerinata)
- E' possibile così verificare che il paziente non soffre di dermografismo (risposta negativa al controllo negativo) e che risponde positivamente all'istamina (assenza di interferenza negativa da parte di farmaci o di altre condizioni che comportano iporeattività)

*Se si verificano risposte anomale ai controlli, è necessario riesaminare accuratamente la situazione del paziente ed eventualmente ricorrere ad altre metodiche diagnostiche*

# Diagnosi immunoallergologica

## Prick test: *prick by prick*



Dreborg S, Foucard T - Allergy 1983



- ❖ Per gli allergeni alimentari, una nota causa di falsa negatività, è la perdita di frazioni antigeniche nell'allestimento degli estratti commerciali, dovuta alla particolare labilità di alcuni allergeni, specie di origine vegetale

I cibi freschi, frutta e verdura in particolare, mostrano spesso una potenza maggiore rispetto agli estratti commerciali e si preferisce utilizzare la metodica del *prick by prick*

Si punge in successione dapprima l'alimento e poi la cute

# Diagnosi immunoallergologica

## *Prick test: interpretazione dei risultati*

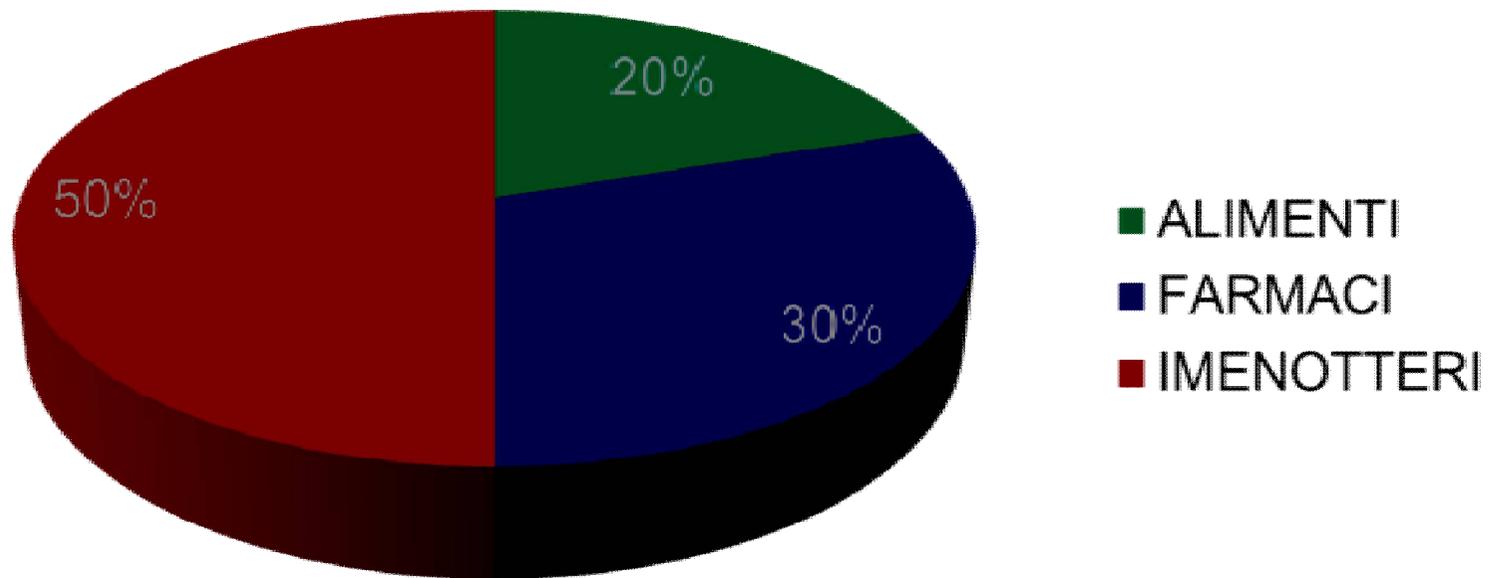
---

### *Falsi positivi*

- ❖ Iperreattività cutanea (dermografismo)
- ❖ Tecnica inadeguata (sanguinamento, riflesso assonico per prick troppo ravvicinati)
- ❖ Trasporto di un allergene su un altro prick per grattamento o asciugamento
- ❖ Utilizzazione della stessa lancetta per più tests
- ❖ Eccessiva concentrazione degli estratti

# PROVE ALLERGOLOGICHE

## TEST CUTANEI POSITIVI



# FANS

FANS: trigger anafilassi (ma evidenza limitata) in pazienti con mastocitosi

.Pazienti che hanno già tollerato FANS, possono continuare ad assumerli.

.Pazienti con reazioni da FANS: effettuare diagnostica

# Anestetici generali

- .Il rischio di reazione durante un'anestesia generale in pazienti con mastocitosi non è quantificabile.
- .L'incidenza è più bassa nei bambini rispetto agli adulti, dove si possono avere reazioni sistemiche specialmente in pazienti con mastocitosi indolente.
- .Pazienti che hanno tollerato precedenti anestesie generali sono a basso rischio di reazione.
- .Pazienti che hanno avuto reazioni dopo farmaci sono probabilmente a maggior rischio.
  
- .Evitare sicuramente i farmaci responsabili della reazione e/o che siano risultati positivi alle prove allergologiche**

# Anestetici locali

.Vi sono solo dei case reports di anafilassi da anestetici locali e pochi studi riguardano i pazienti con mastocitosi.

.Rimane improbabile che vi sia un più alto rischio di reazioni sistemiche ad anestetici locali nei pazienti con mastocitosi rispetto al resto della popolazione generale.

# Mezzi di contrasto

.In pazienti con mastocitosi, le reazioni a RCM sono più frequenti, probabilmente dovute ad una maggiore esposizione ai RCM nella popolazione adulta

.E in riferimento a dati limitati, rimane incerto se c'è un aumentato rischio a RCM in pazienti con mastocitosi confrontato con la popolazione generale

# Antibiotici

.In mancanza di dati, rimane incerto se c'è un rischio più alto di anafilassi provocato da antibiotici betalattamici in pazienti con mastocitosi

# IL PERCORSO DIAGNOSTICO ALLERGOLOGICO: TEST DI TOLLERANZA, IL GOLD STANDARD

Sensibilità variabile dei test cutanei

> parte delle reazioni (immediate) è anafilattoide



## TEST DI TOLLERANZA

95%). Because of limited sensitivity, a negative skin test does not rule out drug hypersensitivity (high/strong). Before re-administration, a drug provocation test following ENDA recommendations is necessary (high/strong) (5).

Allergy 2013; 68: 702-712.

Fare diagnosi: reazione allergica od allergoide.

Trovare farmaco alternativo non cross reattivo.

Single Blind Placebo controlled

DOSE SOMMINISTRATA

COME



a dosi gradualmente crescenti.

IN QUANTO TEMPO



reazione-dipendente

> Ogni 30-45', entro 2-3 ore

### Drug Provocation Tests

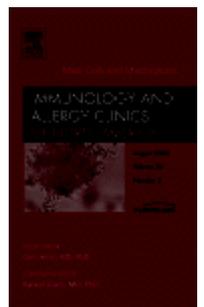
The drug provocation test (DPT) is considered the gold standard for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions. In many instances, particularly in the case of severe reactions, an alternative ICM can be tried in order to verify tolerance or assess reactivity. Such tests can confirm or exclude the diagnosis when there is no other available evidence and can be used to look for an alternative ICM. The ICM to be administered will be chosen depending on the results of skin and in vitro testing, the ICM that induced the reaction (when known), the severity of the reaction, the availability of alternative ICM, and available information about potential ICM cross-reactivity.

J Investig Allergol Clin Immunol 2016; Vol. 26(3): 144-155 .

J Investig Allergol Clin Immunol 2016; Vol. 26(3): 144-155

# Triptasi come marker di mastocitosi

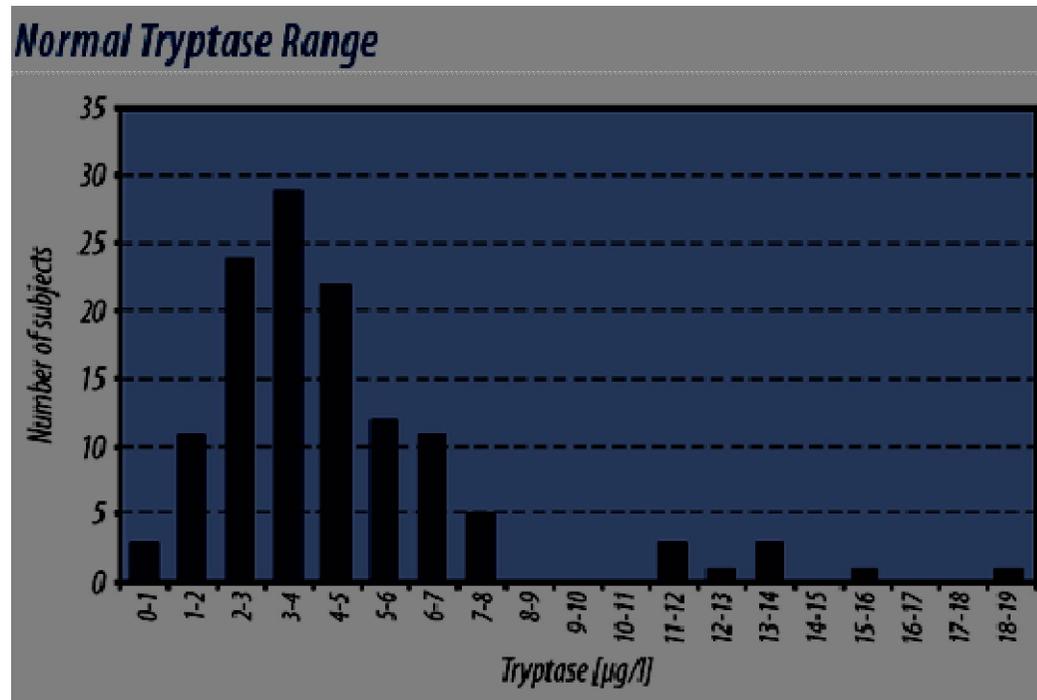
.Un livello basale di triptasi **elevato e persistente** costituisce un'indicazione di possibile mastocitosi.





# Valori normali di triptasi

.Negli individui sani, sono stati riportati livelli di triptasi baseline in un intervallo approssimativamente compreso tra 1 e 15  $\mu\text{g/l}$ .



Uno studio con 126 persone apparentemente sane (61 maschi e 65 femmine, di età compresa tra 12 e 61 anni) ha mostrato una media geometrica di 3,8  $\mu\text{g/l}$  e un 95° percentile di 11,4  $\mu\text{g/l}$ .



# S.A. esordio con puntura di imenottero e osteoporosi

1995 per puntura di vespa dopo 15' senso di costrizione in gola tachicardia afonia **collasso**

Imenotteri **neg** IgE specifiche **neg** triptasi >200

BOM: infiltrato 20-30% CD2+CD25+

Ckit neg

Score REMA: 7

Rx total body: osteoporosi grave con aspetto addensante cotonoso di tutti i distretti ossei

Dg: mastocitosi sistemica aggressiva

Terapia : adrenalina+interferon

# M.S. Esordio con reazioni ad alimenti

Sindrome orale allergica .

Dopo 15' dall'ingestione di funghi porcini compaiono dolori gastrici continui senza vomito e diarrea con risoluzione in un paio d'ore.

Successivamente anche con altri funghi. Prove allergologiche per allergeni alimentari sia con estratti commerciali che con alimenti freschi (metodica pbp): **pos arachide, patata, sedano susina, albicocca, pomodoro e funghi**

**Triptasi 19,18,16**

**BOM: aggregati mastocitari cKIT pos CD2/CD25 pos**

**Score REMA :0**

**Dg: mastocitosi sistemica indolente**

**Terapia: Rupatadina + Adrenalina**

## B.S. Esordio con reazione a farmaci

Vari episodi spontanei di tachicardia ,calore ed eritema al volto, sensazione di costrizione al collo e crampi addominali con vomito e diarrea. Incontinenza urinaria e rettale.

Dopo ketorolac i.m 1 fl dopo 30' comparsa di costrizione in gola, tachicardia ,offuscamento della vista,dolori addominali crampiformi

Inalanti neg Alimenti neg Test tolleranza con nimesulide neg

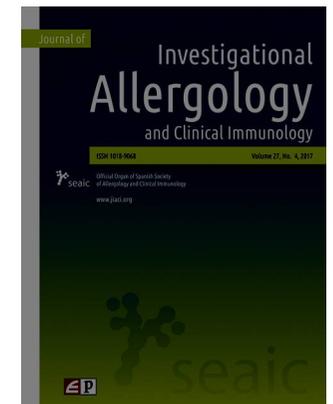
BOM: infiltrato 25% aggregati di mastociti CD2+CD25+ Triptasi 28,7  
Ckit pos

Score REMA 5

*Dg: mastocitosi sistemica indolente*

# Autoiniettore di adrenalina

Infine, i pazienti con MS con pregresse anafilassi devono sempre portare con sé **2 autoiniettori di adrenalina**, e tale raccomandazione vale anche per i pazienti in trattamento con VIT



# CONCLUSIONI

L'Allergologo è da sempre coinvolto se un paziente presenta:

Prurito

Flushing

Anafilassi sistemica ricorrente

Sintomi intestinali con diarrea cronica

Pertanto sarebbe opportuno in questi soggetti valutare sempre il valore di triptasi e, se questo è  $>11.4$  pensare alle malattie mastocitarie!

**GRAZIE PER LA VOSTRA  
ATTENZIONE!**