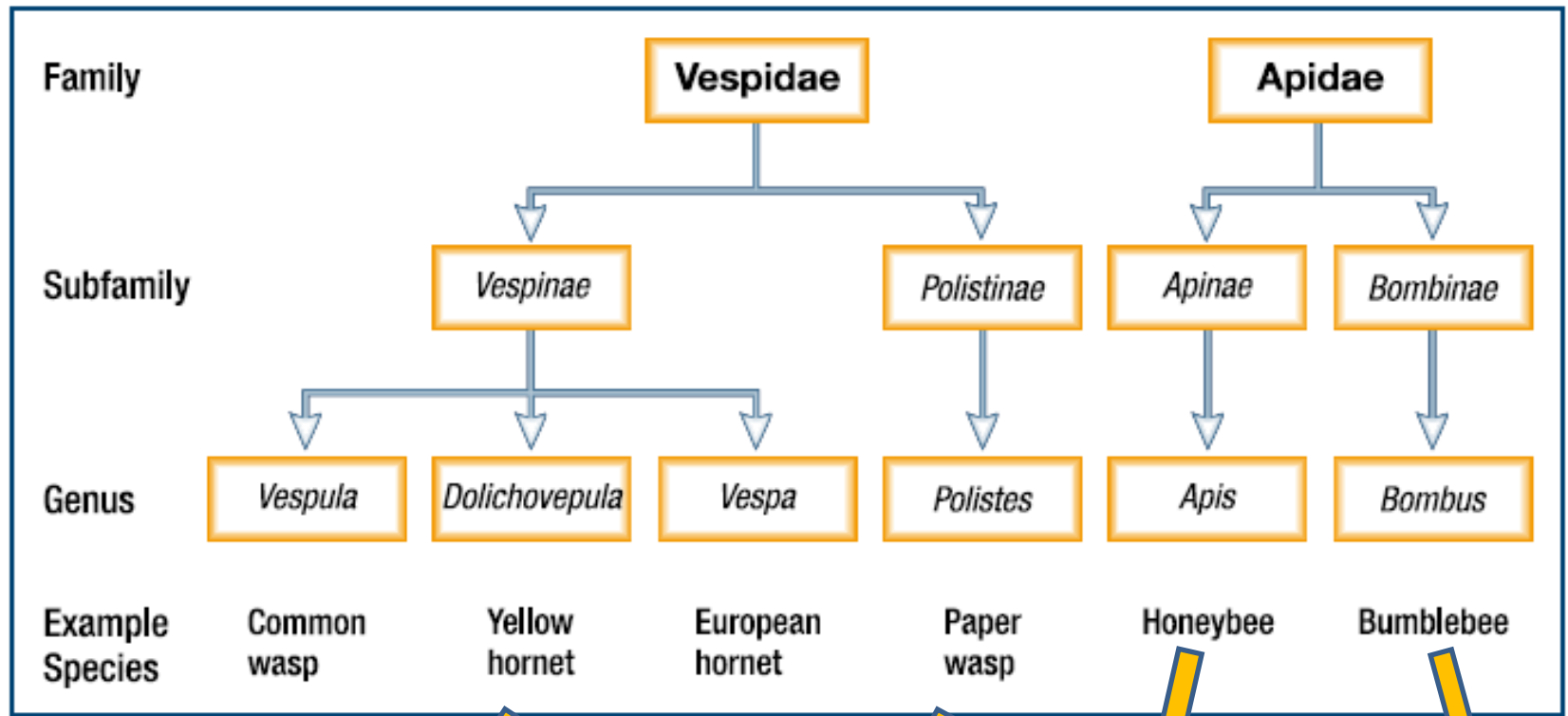




ALLERGIA A VELENI DI IMENOTTERI

Dr.ssa Moira Busa
UOS Dermatologia Ospedale di Mirano (VE)

ORDINE DEGLI IMENOTTERI



GIALLONE (VESPULA)



CALABRONE



POLISTES DOMINULUS)



APE



BOMBO

Tabella 1. Caratteristiche dei principali imenotteri aculeati presenti in Italia

Insetto	Morfologia	Nido	Comportamento	Veleno/ puntura
<u>Apis Mellifera</u>	Corpo tozzo ricoperto da peluria 1-1,5 cm Pungiglione seghettato ←	Alveari Colonie selvatiche	Erbivori Difesa alveare	50-140 µg
Bombus	Corpo massiccio, peloso, nero con strie, macchia bianca o rossiccia al termine dell'addome 2-3 cm Pungiglione liscio	Sottoterra in tane abbandonate con cellette di cera	Non aggressivi Utilizzati per impollinazione delle piante in serra (non necessitano di vedere il sole per orientarsi)	10-31 µg
<u>Vespula</u>	Addome tronco (a scudo crociato) Colore giallo con striature nere 1,5- 2 cm Pungiglione liscio	Nidi composti da diversi favi con involucro, generalmente sotterranei o in luoghi riparati dal sole ←	Aggressive Carnivore: altri insetti Attratte dal cibo carne, pesce e sostanze zuccherine ←	1.7-3.1 µg
<u>Vespa crabro</u>	Corpo massiccio giallo, nero e ruggine 2,5-3,5 cm Pungiglione liscio	Nidi composti da diversi favi con involucro sferoidale con foro di accesso inferiore, generalmente in alberi cavi ma anche sotterranei o in spazi chiusi di edifici, grandi dimensioni	Aggressività moderata Volo notturno ←	Peso secco veleno sacca velenifera 260 µg
Vespa Velutina Nigritorax	Più piccola di vespa crabro, torace nero vellutato, addome nero con una fine banda gialla e quarto segmento giallo arancio fino a 2.5- 3 cm	Grandi colonie su alberi alti	Predatrice di diversi tipi di insetti, in particolare api	
<u>Polistes</u>	Corpo affusolato con addome ogivale, nero a strisce gialle, zampe lunghe e sottili ←	Nido costituito da un solo favo privo di involucro, con peduncolo, piccole dimensioni, in spazi chiusi caldi es tubature, tegole (P. Dominula) o su arbusti (P. gallicus e P. nimphus) ←	Aggressività moderata	4.2-17 µg

Apis mellifera



PUNGIGLIONE

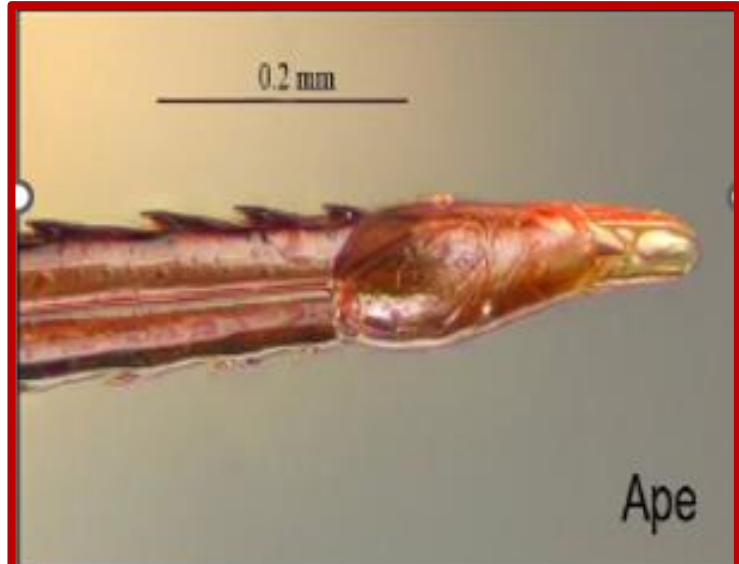
Apis mellifera



Vespula germanica

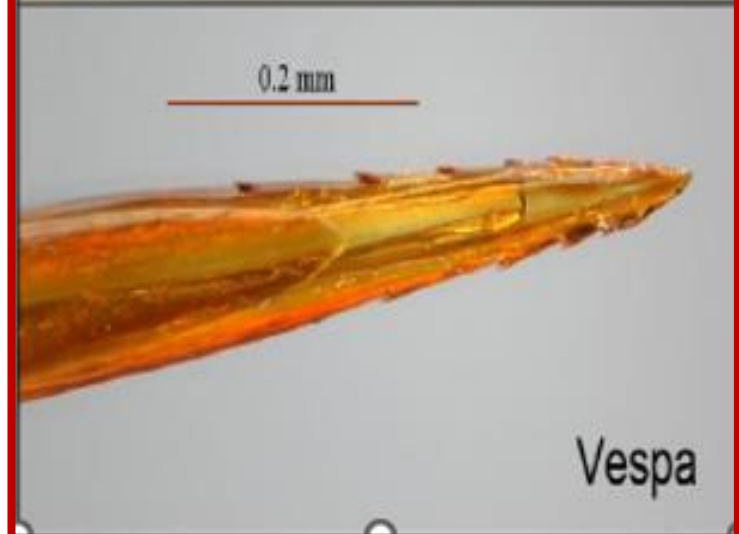


0.2 mm



Ape

0.2 mm



Vespa



PUNTURA DI APE





BOMBO



BOMBI PER IMPOLLINAZIONE



POLISTES

: la parte anteriore dell'addome è convessa



POLISTES



Zampe lunghe e sottili



**POLISTES o
VESPE
CARTONAE**
(paper
wasps)

singolo favo
privo di involucro in
spazi chiusi **CALDI**
Es. tubature, tegole

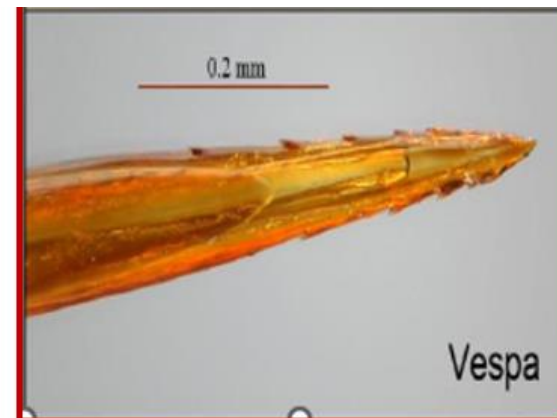


NIDI DI POLISTES G E D



VESPULA

: la parte anteriore dell'addome è tronca





VESPULA





VESPULA

Nidi che sfruttano cavità naturali (alberi, terreni) o cavità create da altri animali (talpe..)





Attenzione.. I nidi possono essere calpestati!

NIDO DI VESPULA



CALABRONE



Corpo massiccio giallo, nero e ruggine, lungo 2.5-3.5 cm. Aggressivo nelle vicinanze del nido. Può volare di notte. E' attratto dalla luce.



NIDO DI CALABRONE

Nelle cavità degli alberi, nei camini abbandonati,
nelle rocce..



NIDO D'APE





NIDO DI BOMBO

Nidi sottoterra in
tane abbandonate,
in cellette di cera





Vespa Velutina
circa 3 cm



Vespa Crabro (calabrone comune)
circa 4 cm

Vespa Velutina o Calabrone Asiatico

E' riconoscibile per il corpo scuro, le zampette bicolore e la linea gialla che taglia l'addome. Costruisce colonie su alti alberi.

La sua pericolosità è maggiore per le api che sono il suo alimento preferito.

La quantità di veleno per puntura

Il sacco velenifero delle **api** e del **bombo** contiene una quantità che varia tra 32 e 160 μg di proteine del veleno.

Una puntura di ape inietta 50-100 mcg.

Le **vespe** possono pungere più volte e quindi, generalmente, non iniettano tutto il contenuto del sacco in una singola puntura:

il sacco del veleno del **polistes** contiene da **25 a 120 μg** , quello della **vespula** da 38 a 130 μg , quello di calabrone da **100 a 300 μg**

Vespula e Polistes iniettano 2-20 mcg, il calabrone inietta 100 mcg



SENSIBILIZZAZIONE ASINTOMATICA



Riscontro di IgE specifiche per veleni di imenotteri con test cutanei e/o sierologici in assenza di precedenti reazioni.

Prevalenza nella popolazione generale 10-30%.

Se esposizione elevata alle punture (es- apicoltori): 30-60%

I soggetti asintomatici perdono la loro sensibilizzazione più rapidamente e frequentemente dei soggetti che hanno presentato sintomatologia clinica



SENSIBILIZZAZIONE ASINTOMATICA



LA RICERCA DI IgE SPECIFICHE (CUTIREAZIONI O RAST) **NON** HA VALORE PROGNOSTICO E **NON** E' ASSOLUTAMENTE INDICATA IN SOGGETTI ASINTOMATICI

NON COSTITUISCE UN CRITERIO SUFFICIENTE PER AVVIARE IL PAZIENTE ALLA IMMUNOTERAPIA SPECIFICA



Cenni epidemiologici



Prevalenza **reazioni allergiche sistemiche**

0.3 % -8.9 % negli adulti (20-30% nei pz con disturbi mastocitari) nella popolazione generale europea

0.14-0.8 % nei bambini

ANAFILASSI FATALE cenni epidemiologici

L'allergia al veleno di imenotteri è approssimativamente responsabile del 20% dei casi di anafilassi fatale in differenti Paesi.



L'incidenza di **mortalità** nei vari Paesi Europei è compresa tra **0.03-0.48 casi** per milione di abitanti/anno riportati in Italia e in Francia.

Nella maggior parte dei casi la morte interviene per shock con insufficienza multiorgano entro 10-15 minuti dalla puntura, mentre in circa un quarto subentra per angioedema delle vie aeree superiori.

A livello pediatrico, sempre secondo il Registro Europeo sull'Anafilassi, l'allergia al veleno di imenotteri è la seconda causa di reazioni allergiche gravi (20,2%), dopo l'allergia alimentare.

ANAFILASSI

World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis

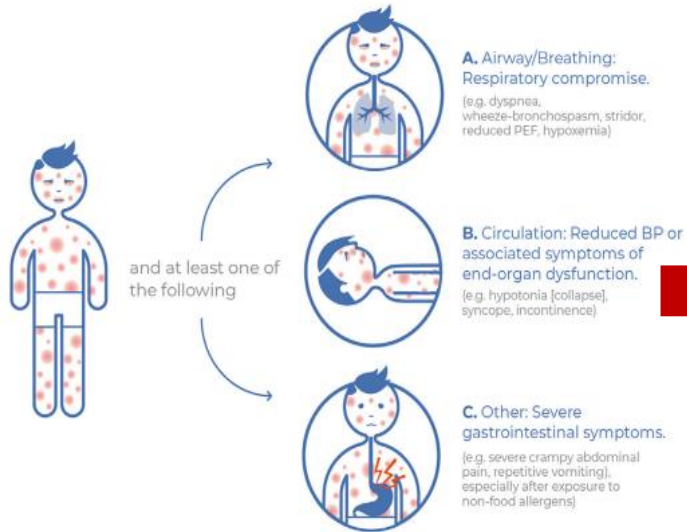
F. Estelle R. Simons, MD, FRCPC,^a Ledit R. F. Arduso, MD,^b M. Beatrice Bilò, MD,^c Yehia M. El-Gamal, MD, PhD,^d Dennis K. Ledford, MD,^e Johannes Ring, MD, PhD,^f Mario Sanchez-Borges, MD,^g Gian Enrico Senna, MD,^h Aziz Sheikh, MD, FRCGP, FRCP,ⁱ and Bernard Y. Thong, MD,^j for the World Allergy Organization *Winnipeg, Canada, Rosario, Argentina, Ancona and Verona, Italy, Cairo, Egypt, Tampa, Fla, Munich, Germany, Caracas, Venezuela, Edinburgh, United Kingdom, and Singapore*

Reazione da ipersensibilità grave, potenzialmente fatale, caratterizzata da rapida insorgenza, con compromissione delle vie aeree o cardiocircolatoria, frequentemente, ma non necessariamente, associata a coinvolgimento della cute o delle mucose

JACI 2011

Anaphylaxis is highly likely when any one of the following **two criteria is fulfilled**

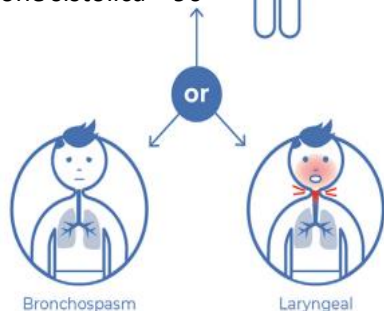
- 1 Acute onset of an illness (minutes to several hours) with involvement of the skin, mucosal tissue, or both (e.g. generalized hives, pruritus or flushing, swollen lips-tongue-uvula)



- 2 Acute onset of **hypotension*** or **bronchospasm** or **laryngeal involvement** after exposure to a known or highly probable allergen for that patient (minutes to several hours), **even in the absence of typical skin involvement.**



Diminuzione >30% della pressione sistolica nei bambini e negli adulti o pressione sistolica < 90 mmHg.



Anaphylaxis is highly likely when any one of the following 2 criteria are fulfilled:

1. Acute onset of an illness (minutes to several hours) with simultaneous involvement of the skin, mucosal tissue, or both (eg, generalized hives, pruritus or flushing, swollen lips-tongue-uvula)

AND AT LEAST ONE OF THE FOLLOWING:

- a. Respiratory compromise (eg, dyspnea, wheeze-bronchospasm, stridor, reduced PEF, hypoxemia)
- b. Reduced BP or associated symptoms of end-organ dysfunction (eg, hypotonia [collapse], syncope, incontinence)
- c. Severe gastrointestinal symptoms (eg, severe crampy abdominal pain, repetitive vomiting), especially after exposure to non-food allergens

2. Acute onset of hypotension^a or bronchospasm^b or laryngeal involvement^c after exposure to a known or highly probable allergen^d for that patient (minutes to several hours), even in the absence of typical skin involvement

Aspetti clinici delle reazioni: le reazioni sistemiche



Classificazione di Mueller

Grado I: orticaria generalizzata, prurito, malessere

Grado II: uno dei precedenti più due o più dei seguenti: angioedema, sensazione di costrizione toracica, nausea, vomito, diarrea, dolore addominale, vertigini

Grado III: uno dei precedenti più due o più dei seguenti: dispnea, broncospasmo, stridore laringeo, disartria, raucedine, astenia, confusione, sensazione di morte imminente

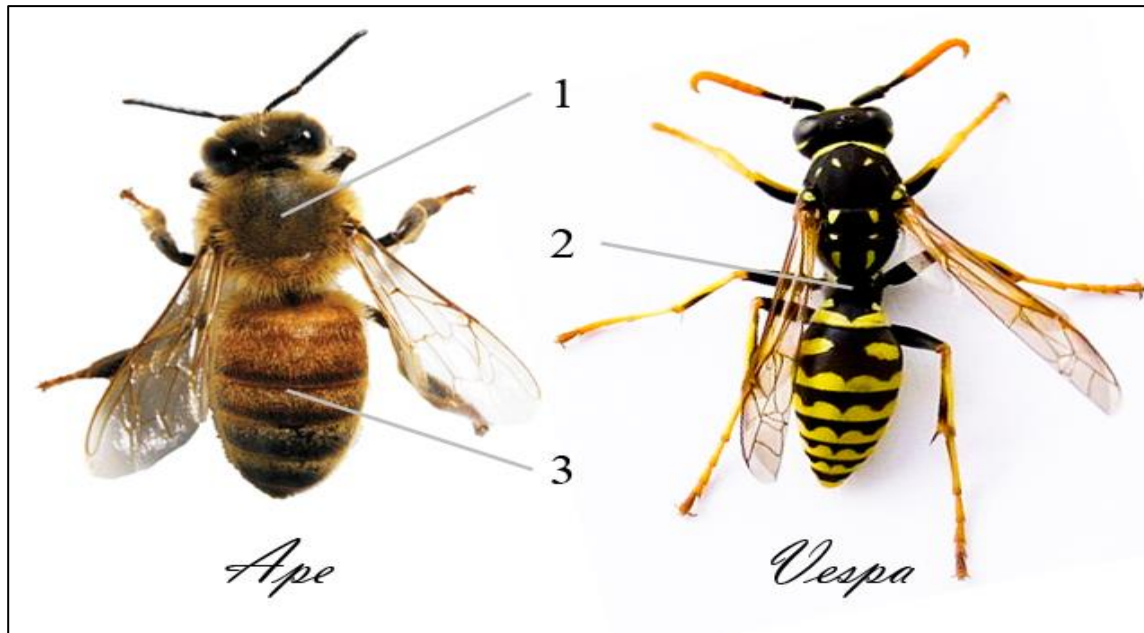
Grado IV: uno dei precedenti più due o più dei seguenti: ipotensione oppure shock con perdita di coscienza, cianosi e incontinenza sfinterica

FATTORI DI RISCHIO per comparsa di reazioni sistemiche a puntura di imenotteri

Un **breve intervallo** tra una puntura precedentemente tollerata e quella che induce la reazione allergica sembra costituire un fattore di rischio per lo sviluppo di reazione sistemica (aumenta del 58% in caso di puntura nei due mesi precedenti).

Numero delle punture: reazioni sistemiche più frequenti in chi è più esposto a punture (> 15-25).

I pazienti allergici al veleno di **API** hanno un **RISCHIO MAGGIORE** di reazione sistemica alla ripuntura rispetto a quelli allergici ai vespidi.



Fattori di rischio per severità delle reazioni sistemiche



- *Gravità delle reazioni precedenti*: negli adulti **MAGGIORE È LA GRAVITÀ DELLA PRIMA REAZIONE** sistemica, maggiore è il rischio di una reazione sistemica severa ad una puntura successiva;

Tipo di reazione

Grado I e II nei bambini
Grado I e II negli adulti **
Grado III e IV

% di rischio

5-10%
20%
40-60%

- *Età anziana* negli adulti circa il 70% presenta sintomi respiratori o cardiovascolari.
- *Malattie concomitanti*: cardiovascolari, respiratorie
- *Farmaci*: ACE inibitori, (beta bloccanti)



Studi a lungo termine su soggetti allergici con precedente reazione anafilattica hanno mostrato che il **RISCHIO** di sviluppare la reazione ad una puntura successiva **SI RIDUCE CON IL TEMPO**, senza tuttavia scomparire completamente anche a distanza di dieci anni.

Dopo una reazione sistemica in circa **il 30-50%** dei casi si instaura una **tolleranza spontanea** al veleno



D'altronde, un **ALTISSIMO NUMERO DI PUNTURE** sembra indurre la tolleranza, come pare verificarsi negli apicoltori.

Fattori di rischio per severità delle reazioni sistemiche alla ripuntura



- *Malattie dei mastociti:* Pazienti affetti da **MASTOCITOSI SISTEMICA** o **ORTICARIA PIGMENTOSA** possono manifestare reazioni particolarmente gravi, anche fatali (senza orticaria/angioedema durante la reazione)
- In pazienti allergici al veleno di imenotteri **ELEVATI LIVELLI DI TRIPTASI SIERICA**, indipendentemente dalla presenza di mastocitosi, si associano a reazioni anafilattiche molto gravi.

FATTORI DI RISCHIO PER SUCCESSIVA REAZIONE ANAFILATTICA



Eritema ed edema in sede di puntura di imenottero con diametro superiore a 10 cm che aumenta nell'arco di 24-48 ore e si risolve in 3-10 gg

Il 2-7 % dei soggetti con **REAZIONE LOCALE ESTESA** sviluppa una reazione sistemica ad una successiva puntura.



ASPETTI CLINICI DELLE REAZIONI

La reazione locale estesa (LLR)

PREVALENZA

APICOLTORI fino al 38%

ADULTI 2.4-26.4%

BAMBINI 19%





ASPETTI CLINICI DELLE REAZIONI

La reazione locale estesa (LLR)

CRITERI INTERNAZIONALI: Le LLR non sono da avviare ad immunoterapia specifica in quanto raramente esitano in reazione sistemica

STUDIO ITALIANO: rischio è tra la prima LLR e la successiva puntura, pertanto è opportuno fornire il paziente di autoiniettore di adrenalina.

Se le LLR sono state multiple, il paziente continuerà ad LLR e andrà trattato solo con steroide ed antistaminico.

Scopo principale della diagnostica: la corretta identificazione dell'insetto pungitore



VIT (*venom immunotherapy*) è **efficace** se effettuata con veleno giusto

Incompleta protezione



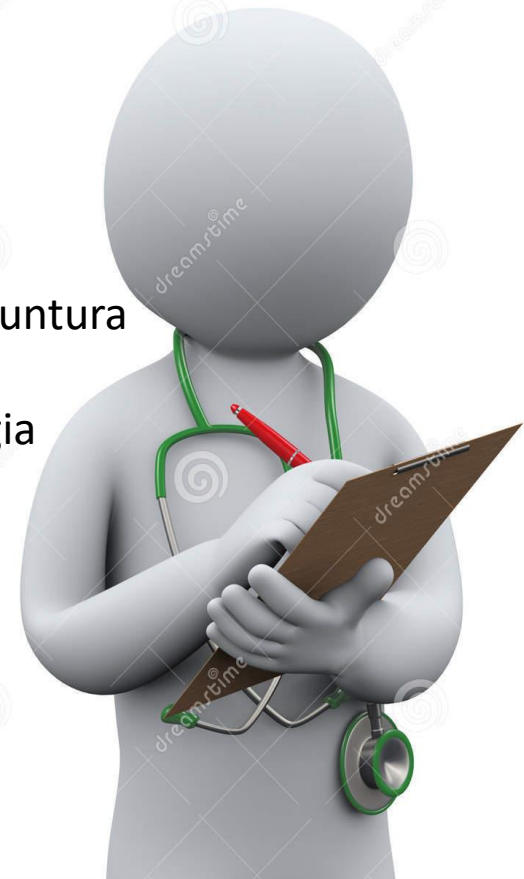
fallimento terapeutico



- Anamnesi
- Test cutanei (cutireazioni)
- Immunocap (test sierologici con veleni interi e allergeni ricombinanti)

L'**ANAMNESI** deve essere orientata verso la raccolta del maggior numero possibile di informazioni:

- insetto pungitore
- caratteristiche del nido
- orario della giornata in cui si è stati punti
- numero delle punture
- punture multiple da parte dello stesso imenottero
- assenza o presenza del pungiglione nella cute in esito alla puntura
- tempo intercorso tra puntura ed esordio della sintomatologia
- tipologia della manifestazione clinica
- attività del paziente
- condizioni generali di salute (soprattutto apparato CV).



DIAGNOSTICA ALLERGOLOGICA NELL'ALLERGIA AL VELENO DI IMENOTTERO: considerazioni pratiche

L'indicazione alla effettuazione di tests diagnostici per l'allergia al veleno di imenotteri si basa fondamentalmente sull'anamnesi del paziente, in particolare si applica **ai soggetti con una storia di pregressa reazione sistemica a puntura di imenottero ****



Generalmente si raccomanda di eseguire i **tests cutanei almeno due settimane dopo la reazione per evitare false negatività durante il periodo refrattario**; in presenza di anamnesi suggestiva per reazione sistemica, se i tests sono negativi, essi vanno ripetuti dopo 1-2 mesi.

DIAGNOSI DI ALLERGIA AL VELENO DI IMENOTTERI

Test cutanei

Veleni da utilizzare (*Apis mellifera*, *Vespula species*, *Polistes species*, *Polistes dominulus*, *Vespa crabro*. Disponibile anche *Bombus*)



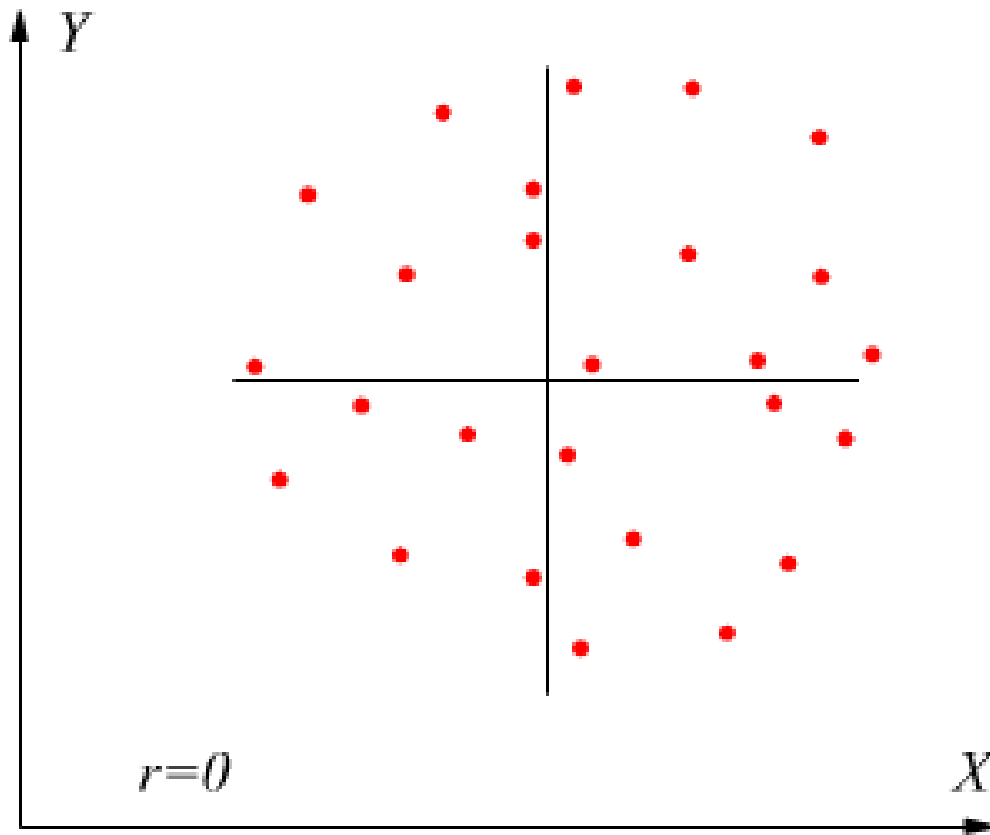
Iniziare con i prick test alla concentrazione di 100 mcg/ml

In caso di negatività, eseguire il test intradermico partendo da concentrazioni molto basse (da 0,01 $\mu\text{g/ml}$ a 1 $\mu\text{g/ml}$).



La lettura va eseguita dopo 15-20'. La positività è documentata da un aumento di almeno 3 mm del diametro medio del pomfo iniziale con associato eritema

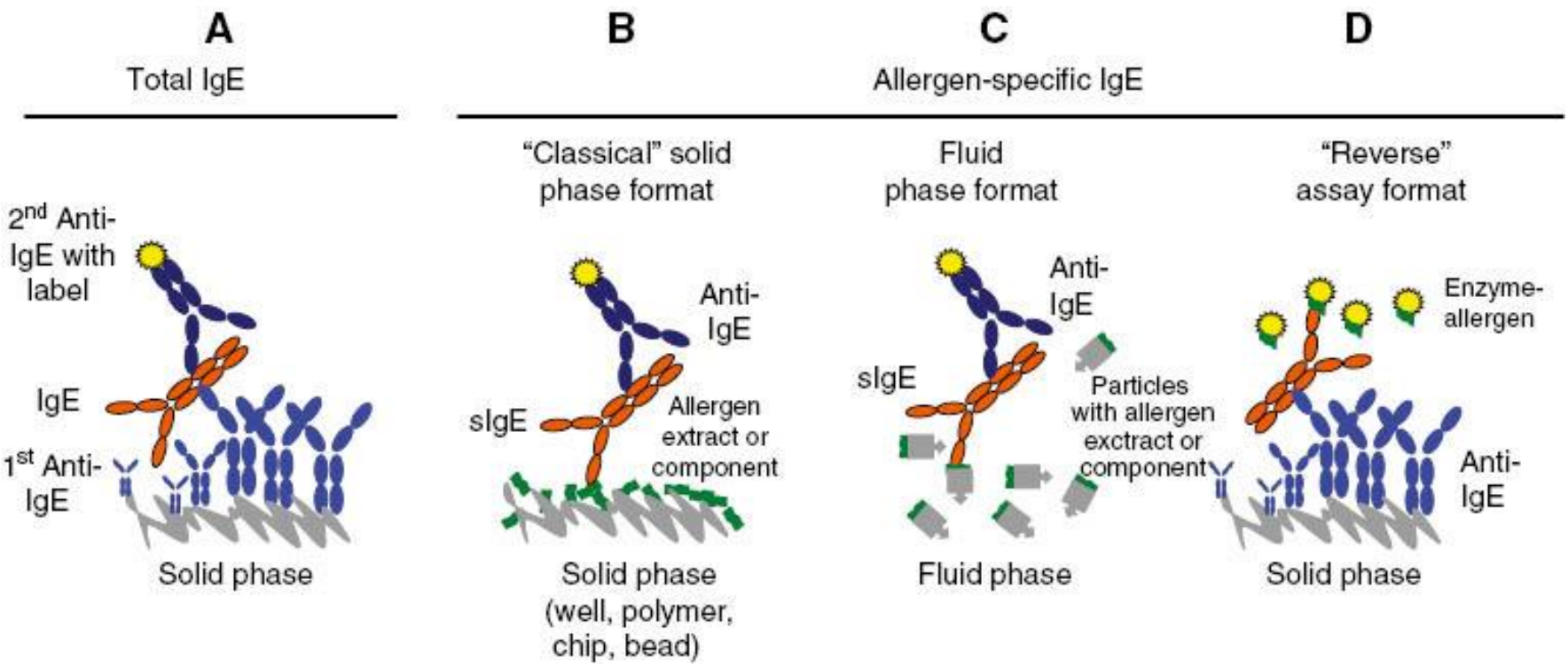




Non esiste alcuna correlazione tra il grado di sensibilità cutanea (o sierologica) e gravità della reazione; le reazioni più intense ai tests cutanei (o sierologici) si verificano spesso in pazienti con reazioni locali estese, per contro alcuni pazienti con reazioni gravissime dimostrano una debolissima reattività cutanea (o sierologica).

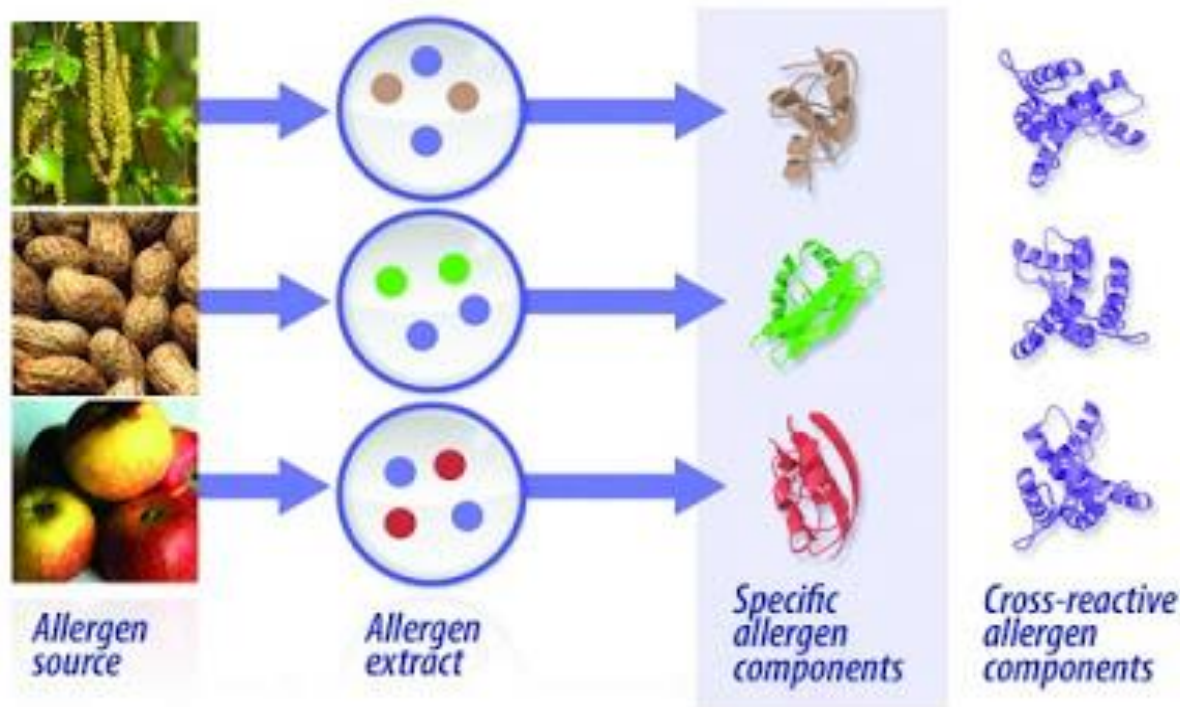
Test allergologici in vitro

CAP



La ricerca di IgE specifiche su siero verso **estratti allergenici interi di veleno** purificato che contiene una miscela di componenti allergeniche, e **verso allergeni ricombinanti**.

COMPONENT RESOLVED DIAGNOSIS (CRD)



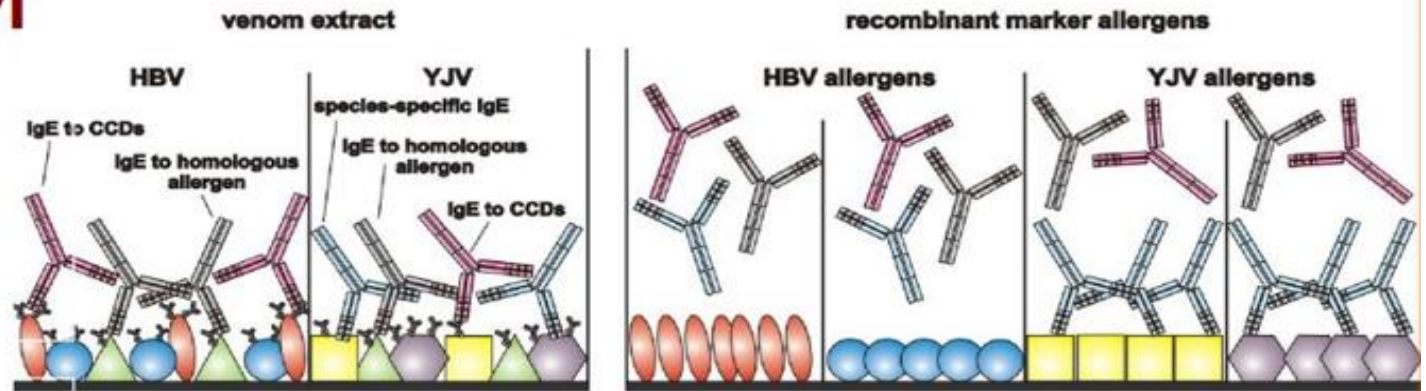
La disponibilità di allergeni ricombinanti ha permesso di passare da una diagnostica tradizionale ad una diagnostica molecolare (o **CRD**) in cui vengono usate le singole molecole allergeniche definendo per ogni singolo paziente un profilo di reattività individuale.

L'utilizzo del CRD è indicato nei casi di polisensibilizzazione allergica oppure in caso di test allergologici negativi.

L'approccio molecolare consente di:

**evitare i
falsi positivi**

**CCD
allergeni
omologhi**



HBV Honeybee venom
YJV Yellow jacket venom

Permette di discriminare tra **sensibilizzazioni allergiche primarie o genuine dalle cross-reattività** dovute alla presenza di

1) **IgE specifiche per molecole condivise ad alta omologia strutturale: Apim5-Vesv3, Apim2 o Vesv2;** ▲

1) **Anticorpi anti-CCD cross-reattivi diretti contro la frazione glucidica delle glicoproteine, allergeni ubiquitari** (nei veleni di ape e di vespa alcuni allergeni maggiori glicosilati sono in grado di legare le IgE specifiche verso i carboidrati; sono responsabili di circa il 50% delle doppie positività in vitro per ape e vespa).

APE

Allergen	Manufacturer	Test system	Significance
Honeybee			
<u>Api m 1</u>	Thermo Fisher Siemens Euroimmun Dr Fooke Laboratories Macro Array Diagnostics (ALEX and Faber test)	Singleplex, multiplex Singleplex Multiplex Singleplex Multiplex	Marker allergen for HBV sensitization, allows discrimination between HB and YJ/ <i>Polistes</i> venom sensitization
Api m 2	Thermo Fisher Siemens Euroimmun Dr Fooke Laboratories Macro Array Diagnostics (ALEX)	Singleplex Singleplex Multiplex Singleplex Multiplex	Major HBV allergen. Due to limited cross-reactivity with hyaluronidases of YJV or <i>Polistes</i> venom in the absence of CCDs, IgE to Api m 2 can be used as indicator for HBV sensitization
<u>Api m 3</u>	Thermo Fisher	Singleplex	Marker allergen for HBV sensitization, allows discrimination between HB and YJ/ <i>Polistes</i> venom sensitization
<u>Api m 4</u>	Macro Array Diagnostics (Faber test)	Multiplex	Marker allergen for HBV sensitization, allows discrimination between HB and YJ/ <i>Polistes</i> venom sensitization
Api m 5	Thermo Fisher	Singleplex	Major HBV allergen. High cross-reactivity with dipeptidylpeptidase of YJV and <i>Polistes</i> venom prevents its use as marker allergen
<u>Api m 10</u>	Thermo Fisher Euroimmun Dr Fooke Laboratories Macro Array Diagnostics (ALEX)	Singleplex Multiplex Singleplex Multiplex	Marker allergen for HBV sensitization, allows discrimination between HB and YJ/ <i>Polistes</i> venom sensitization

Allergene non glicosilato rApim1, è il marcatore specie specifico per l'allergia all'ape

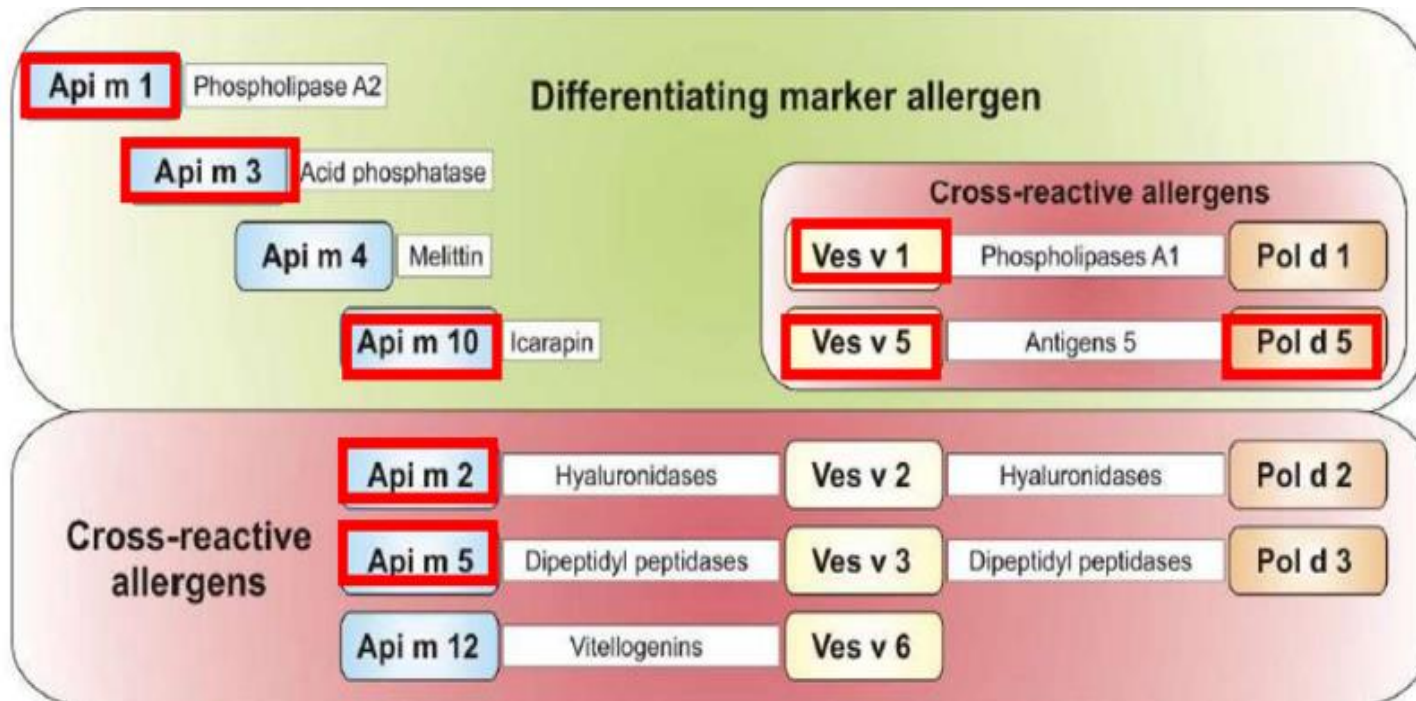
GIALNONE

Yellow jacket			
Ves v 1	Thermo Fisher Euroimmun	Singleplex Multiplex	Marker allergen for YJV sensitization, allows discrimination between YJV and HBV sensitization; n.b. cross-reactivity with phospholipase of <i>Polistes</i> venom
Ves v 5	Thermo Fisher Siemens Euroimmun Dr Fooke Laboratories Macro Array Diagnostics (ALEX)	Singleplex, multiplex Singleplex Multiplex Singleplex Multiplex	Marker allergen for YJV sensitization, allows discrimination between YJV and HBV sensitization; n.b. high cross-reactivity with antigen 5 of <i>Polistes</i> venom

Gli allergeni Vesv1 e Vesv5, identificati nel 97% degli allergici al veleno di giallone, sono i marcatori primari dell'allergia a veleno di giallone.

POLISTES

European paper wasp			
Pol d 1	Euroimmun	Multiplex	Marker allergen for <i>Polistes</i> venom sensitization, allows discrimination between <i>Polistes</i> and HBV sensitization; n.b. cross-reactivity with phospholipase of YJV
Pol d 5	Thermo Fisher Euroimmun Macro Array Diagnostics (ALEX)	Singleplex Multiplex Multiplex	Marker allergen for <i>Polistes</i> venom sensitization, allows discrimination between <i>Polistes</i> and HBV sensitization; n.b. high cross-reactivity with phospholipase of YJV

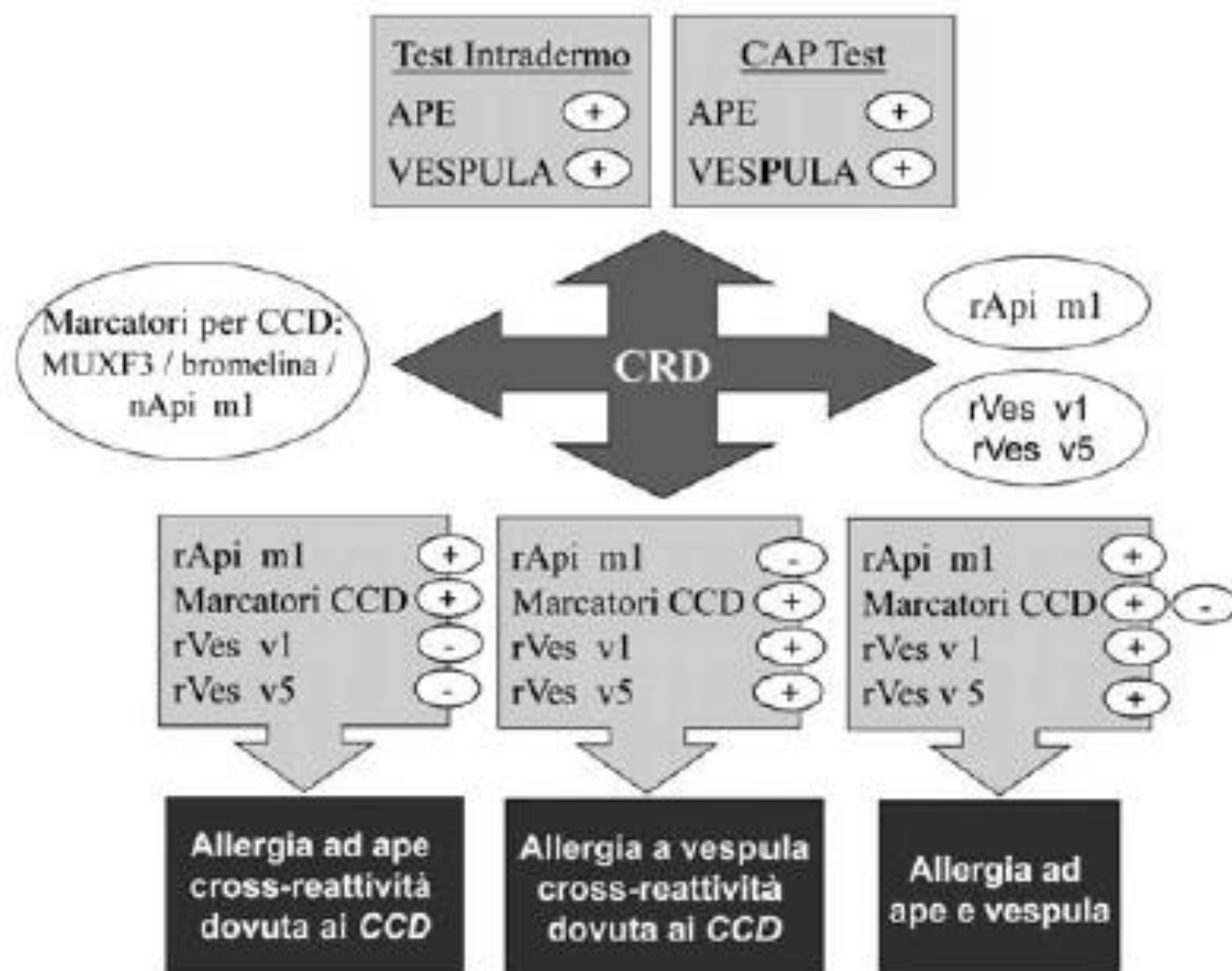


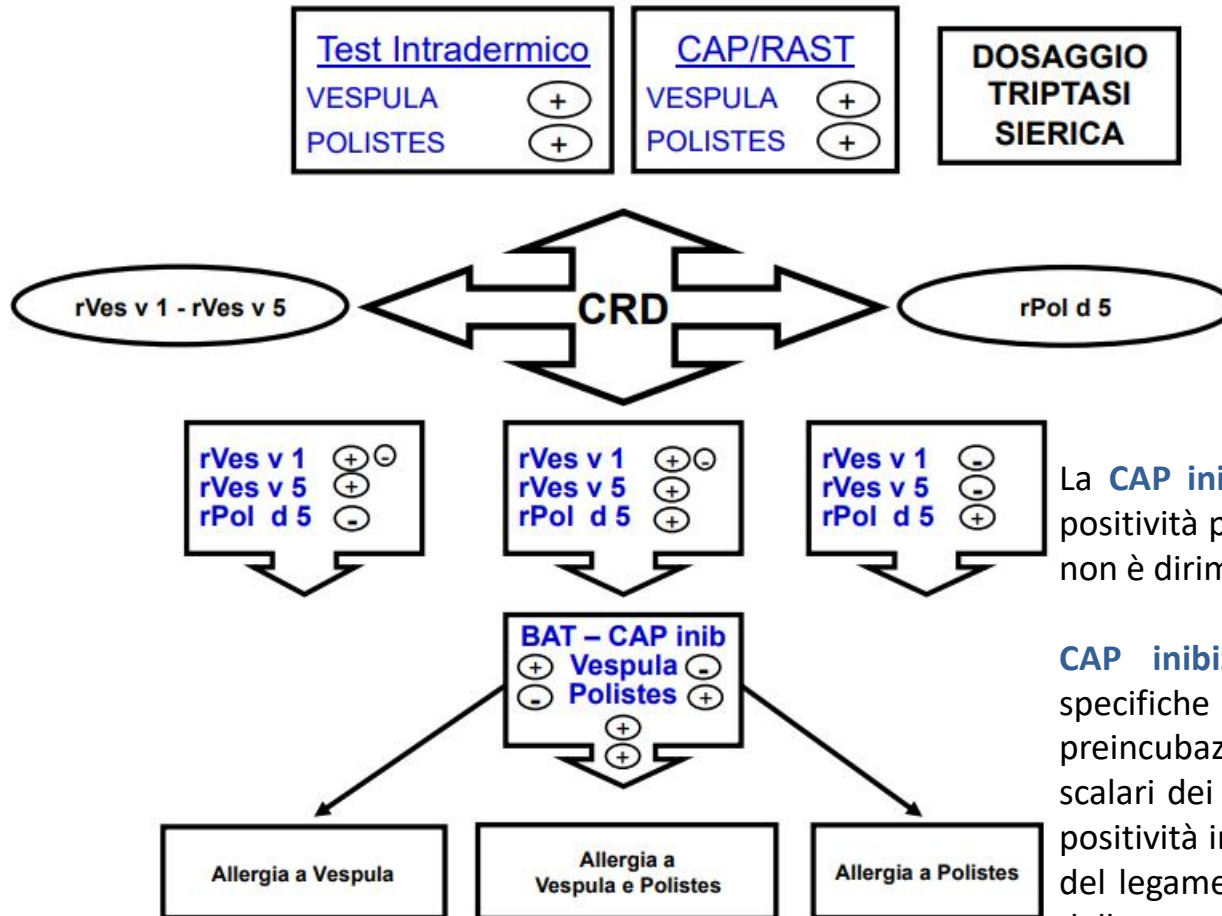
Gli allergeni maggiori dei vespidi: la fosfolipasi 1 e l'antigene 5

Table 5 Marker allergens of honeybee and wasp venoms, as well as potentially cross-reactive allergens [1].

<u>HBV marker allergens</u>	<u>Potentially cross-reactive allergens</u>	<u>WV marker allergens</u>
Api m1	Api m2 ↔ Ves v2	Ves v1
Api m3	Api m5 ↔ Ves v3	Ves v5
Api m4	Api m12 ↔ Ves v6	
Api m10		

Abbr.: HBV, honeybee venom; WV, wasp venom.





La **CAP inibizione** è utile in caso di doppia positività per Vespula-Polistes, quando il CRD non è dirimente

CAP inibizione è il dosaggio delle IgE specifiche per un dato veleno dopo preincubazione del siero con concentrazioni scalari dei diversi veleni che hanno dato una positività in vitro, con conseguente inibizione del legame antigene-anticorpo. Si ottengono delle curve di inibizione che sono funzione della concentrazione del veleno inibente.

Figura 3. Algoritmo diagnostico nella allergia verso Vespula spp. e Polistes dominulus

INDICAZIONI ALLA IMMUNOTERAPIA SPECIFICA CON VELENO DI IMENOTTERI

Tipo di reazione	Test diagnostici	Indicazioni alla VIT
	Test cutanei e/o IgE sieriche	
Adulti e bambini		
Reazione sistemica che coinvolga altri apparati oltre quello cutaneo	Positivi	SI
	Negativi	NO
Orticaria SOLO se in presenza di fattori di rischio e/o compromissione della qualità della vita	Positivi	SI
	Negativi	NO
Reazione sistemica in pazienti affetti da malattie dei mastociti	Positivi	SI
	Negativi	NO
Reazioni locali estese	Positivi/negativi	NO
Reazioni inusuali	Positivi/negativi	NO

Malattia da siero, manifestazioni a carico del sistema nervoso (s. Guillain Barrè, miastenia, neuriti, reazioni ematologiche (porpora trombocitopenica, porpora di Schonlein Henoch), muscolari (rabdomiolisi), renali, respiratorie

Controindicazioni cliniche alla immunoterapia specifica

Position Paper EAACI

Medical condition	Aeroallergens		Venom immunotherapy
	SCIT	SLIT	
Asthma (partially controlled)	R	R	R
Asthma (uncontrolled)	A	A	A
Autoimmune disorders in remission	R	R	R
Autoimmune disorders in active forms (nonresponding to treatment)	A	A	A
Malignant neoplasias	A	A	R
β -Blockers	R	R	No
ACE inhibitors	No	No	R
MAOIs	No	No	No
Cardiovascular diseases	R	R	No
Pregnancy (initiation of AIT)	A	A	A
Pregnancy (continuation of AIT)	No	No	No
Children (<2 years of age)	A	A	A
Children (2–5 years of age)	R	R	R

A= Absolute contraindication, R= Relative contraindication, No= no contraindication

Raccomandazione VIT24 - La terapia con beta-bloccanti può essere continuata durante la VIT, ma il paziente dovrebbe essere informato sui possibili rischi. (I18, I19, I20)

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Pazienti in terapia con beta-bloccanti, qualora abbiano una reazione da ripuntura "sul campo" o da VIT, potrebbero sviluppare una reazione più grave e il trattamento con adrenalina potrebbe essere meno efficace. Tuttavia, sulla base del profilo rischio/beneficio, non vi sono controindicazioni per la VIT in pazienti trattati con beta-bloccanti, purché questi siano adeguatamente informati di tali potenziali rischi.

Descrizione (Attività core): Informare il paziente dei possibili rischi dell'utilizzo di beta-bloccanti durante VIT.

Raccomandazione VIT25 - La terapia con ACE-inibitori può essere continuata durante la VIT, ma il paziente dovrebbe essere informato sui possibili rischi. (I18, I19, I20)

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Gli ACE-inibitori rappresentano un fattore di rischio per gravità della reazione in pazienti non trattati con VIT, mentre non sembrano aumentare il rischio di reazioni sistemiche in corso di VIT. Un unico studio indica negli ACE-inibitori un potenziale fattore di rischio per incompleta protezione della VIT, pertanto in caso di impossibilità della sua sostituzione con molecole alternative la terapia può essere proseguita purché il paziente ne sia informato.

Descrizione (Attività core): Informare il paziente dei possibili rischi dell'utilizzo degli ACE-inibitori durante VIT, in particolare della potenziale ridotta efficacia del trattamento.

ITS CON VELENO DI IMENOTTERI

Schemi di trattamento

- **Convenzionale:** 12-15 settimane
- **Clustered:** 3 sedute con dosi multiple con intervallo di 7-14 giorni
- **Rush modificato:** 6 settimane, con 1° seduta di tipo rush (dose cumulativa 4,11 mcg) seguita da 5 sedute con schema convenzionale (10-20-40-70-100 mcg)
- **Rush:** 3-4 giorni, con varie dosi al giorno in regime di ricovero
- **Ultrarush:** poche ore in regime di ricovero

IMMUNOTERAPIA CON VELENO DI IMENOTTERI: efficacia clinica

Dose protettiva

100 mcg: 91-96% per veleno di Vespidi

77-84% per veleno di Ape



200 mcg: da riservarsi ai soggetti non protetti da 100 mcg

Durata ottimale

5 anni di trattamento è il criterio più diffuso

PRINCIPALI FATTORI DI RISCHIO CHE CONTROINDICANO L'INTERUZIONE DELL'IMMUNOTERAPIA

- Mastocitosi sistemica o disturbo monoclonale mastocitario
- Triptasi sierica elevata
- Reazione grave pre-immunoterapia
- Reazione sistemica durante immunoterapia da ripuntura
- Reazione avversa all'immunoterapia
- Allergia a veleno di ape



FATTORI DI RISCHIO PER RISENSIBILIZZAZIONE DOPO INTERRUZIONE

DELLA VIT

- Età avanzata
- Reazioni sistemiche molto gravi all'esordio pre-VIT
- Reazione sistemica causata dalla VIT
- Reazioni sistemiche da ripuntura durante VIT
- Allergia a veleno di ape
- Durata inferiore a 5 anni
- Mastocitosi e livelli basali elevati di triptasi
- Punture ripetute



ADRENALINA

1

Form fist around **EpiPen®** and **PULL OFF BLUE SAFETY CAP.**



2

POSITION ORANGE END about 10cm away from outer mid-thigh*.

* Either clothed, or unclothed, avoiding seams and pocket areas.



3

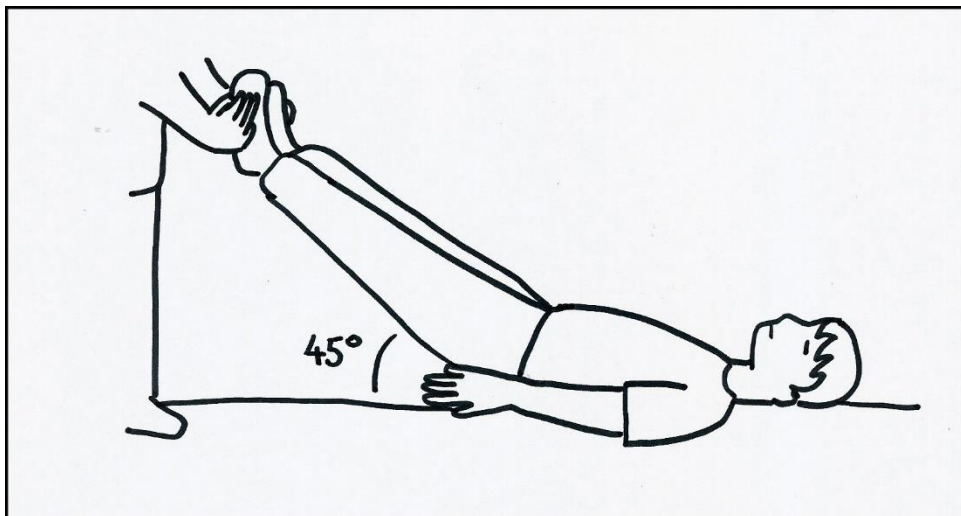
SWING AND JAB ORANGE TIP into thigh at 90° angle and hold in place for 10 seconds.



4

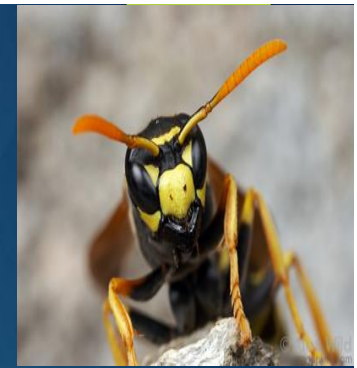
REMOVE EpiPen® Massage injection site for 10 seconds*.

*After use the orange needle cover automatically extends to cover the injection needle.



Posizionamento in Trendelenburg

TERAPIA FARMACOLOGICA DELL'URGENZA: ADRENALIANA AUTOINIETTABILE



PRESCRIZIONE DI UN AUTOINIETTORE DI ADRENALINA

- Bambini e adulti con **gravi reazioni sistemiche** più gravi della reazione sistemica cutanea o con elevato rischio di riesposizione alla puntura di imenottero (apicoltori), prima della VIT
- Bambini o adulti **sottoposti all'immunoterapia specifica ma con fattori di rischio per incompleta protezione clinica** (reazione di esordio molto grave, reazioni avverse durante l'immunoterapia, mancata protezione durante la VIT, allergia a veleno di ape, livelli elevati di triptasi sierica) ed **elevato rischio espositivo** (forestali, vigili del fuoco e apicoltore)
- Bambini o adulti che abbiano **sospeso all'immunoterapia specifica ma con fattori di rischio per incompleta protezione clinica** (reazione di esordio molto grave, reazioni avverse durante l'immunoterapia, mancata protezione durante la VIT, allergia a veleno di ape)

ANTISTAMINICI: efficacia dimostrata solo in sintomatologia cutanea

STEROIDI: utili nella prevenzione dell'anafilassi bifasica, adrenalina ha comunque maggiore efficacia

EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update) Allergy 2022 Feb 77(2):357-377

World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. World Allergy Organization Journal (2020)13:1000472

Take home messages

- L'allergia al veleno di imenottero è una delle principali cause di anafilassi anche fatale ed è fondamentale diagnosticarla e trattarla correttamente.
- La VIT è l'unica terapia in grado di prevenire le reazioni anafilattiche negli allergici alle punture di imenottero e deve essere considerata **un salvavita**.
- E' necessario inviare il paziente dall'Allergologo per la diagnosi e la terapia.
- La decisione di avviare un paziente alla VIT si basa sulla sintomatologia presentata e sui fattori di rischio.
- Al di fuori delle reazioni sistemiche, solo i pazienti che abbiano presentato la prima reazione locale estesa sono da avviare all'ospedale per valutare la prescrizione dell'autoiniettore di adrenalina.

Grazie per l'attenzione



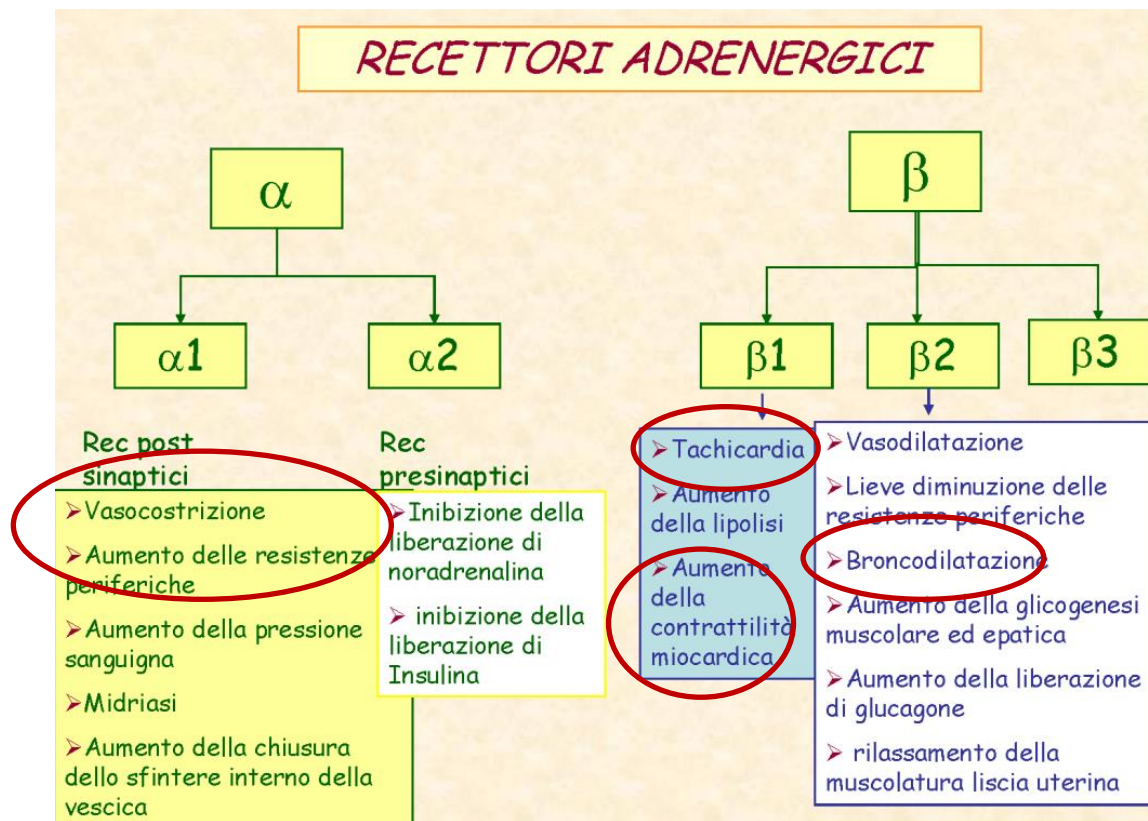
FAQ



Problemi connessi con l'uso dell'adrenalina

ADRENALINA

L'adrenalina è la terapia cardine in caso di anafilassi per il suo effetto α - e β -adrenergico



Effetti farmacologici: ansia, paura, agitazione, cefalea, vertigini, palpitazioni, pallore e tremori; raramente e, specialmente, **se sovradosata** può dare origine ad aritmia ventricolare, angina, infarto del miocardio, ipertensione arteriosa improvvisa ed emorragia endocranica

ETA' PAZIENTE

COMORBIDITA'

Raccomandazione TF6 - *L'adrenalina non ha controindicazioni assolute per l'utilizzo in età pediatrica o geriatrica e nei pazienti cardiopatici, se somministrata nei dosaggi corretti, ad eccezione di alcune patologie cardiache quali ad esempio la sindrome del QT lungo, dove la somministrazione deve essere effettuata con estrema cautela, in caso di effettiva necessità e con la presenza di personale specialistico cardiologico. (I2, I17)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: L'adrenalina ai dosaggi corretti è un farmaco sicuro sia nella popolazione pediatrica che geriatrica, anche in presenza di comorbidità cardiovascolari (patologie cardiache organiche, ipertrofia cardiaca ed aritmie cardiache). Pazienti con sindrome del QT lungo possono sviluppare un ulteriore prolungamento del QT a seguito della somministrazione di adrenalina, che deve essere pertanto somministrata in ambiente protetto.

Descrizione (Attività core): Somministrare adrenalina in età pediatrica, geriatrica e nei pazienti cardiopatici in caso di anafilassi. In pazienti con alcune patologie cardiache come la sindrome del QT lungo la somministrazione di adrenalina va effettuata in presenza di personale specialistico cardiologico.

La dose di adrenalina deve essere **dimezzata**:

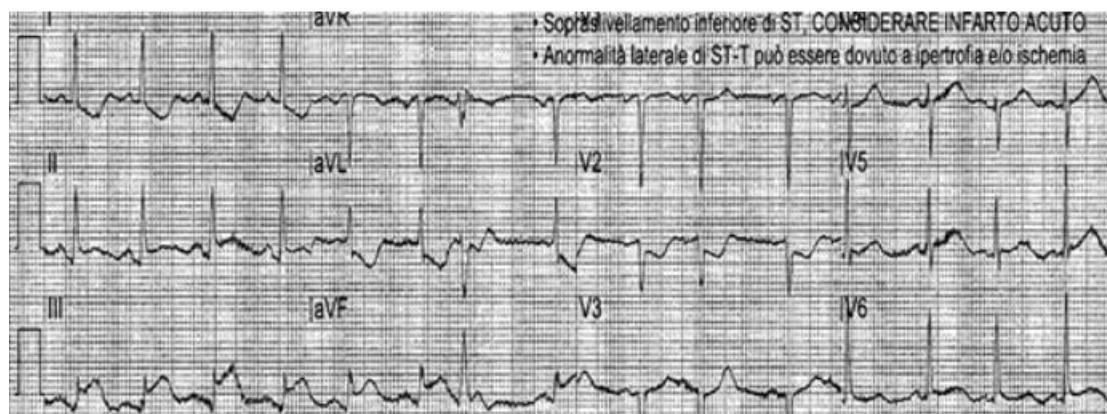
- Nei pz in terapia con Betabloccanti (stimolazione non bilanciata degli α adrenocettori)
- Nei pazienti in terapia con antidepressivi triciclici (la durata dell'adrenalina viene prolungata)
- Nei pazienti in terapia con inibitori delle monoaminossidasi (bloccano il metabolismo dell'adrenalina; rischio di grave ipertensione e tachicardia)



In rari casi l'allergia agli
imenotteri può simulare un
infarto del miocardio. E' vero?

Caso clinico

Maschio di 66 anni. A giugno 2022, dopo pochi minuti da una puntura dolorosa* di insetto imprecisato alla mano guantata, il paziente ha presentato offuscamento della vista e perdita di coscienza. Un amico presente sul posto gli ha subito un massaggio cardiaco. All'arrivo del SUEM il paziente veniva trovato privo di coscienza, cianotico, sudorante e ipoteso (P.A. 80/50 mmHg) e con desaturazione (So2 50%), si evidenziava inoltre un sovraslivellamento del tratto ST all'ECG. Veniva immediatamente avviata soluzione fisiologica ad infusione rapida con ripresa dello stato di coscienza e stabilizzazione emodinamica.



Il paziente accedeva presso la nostra UTIC, asintomatico, emodinamicamente stabile. All'ecocardiografia al letto si rilevava «ventricolo sinistro lievemente dilatato con lieve ipertrofia del setto e funzione sistolica globale conservata, non evidenti anomalie della cinetica regionale...).Il **primo dosaggio della troponina I** risultava di **1081 ng/L**

Il paziente veniva inviato in sala di emodinamica e sottoposto a coronarografia con riscontro di coronarie indenni. Veniva dosata **la triptasi sierica basale che risultava aumentata (19 ng/L)**. La triptasi sierica non era stata rilevata in acuzie.

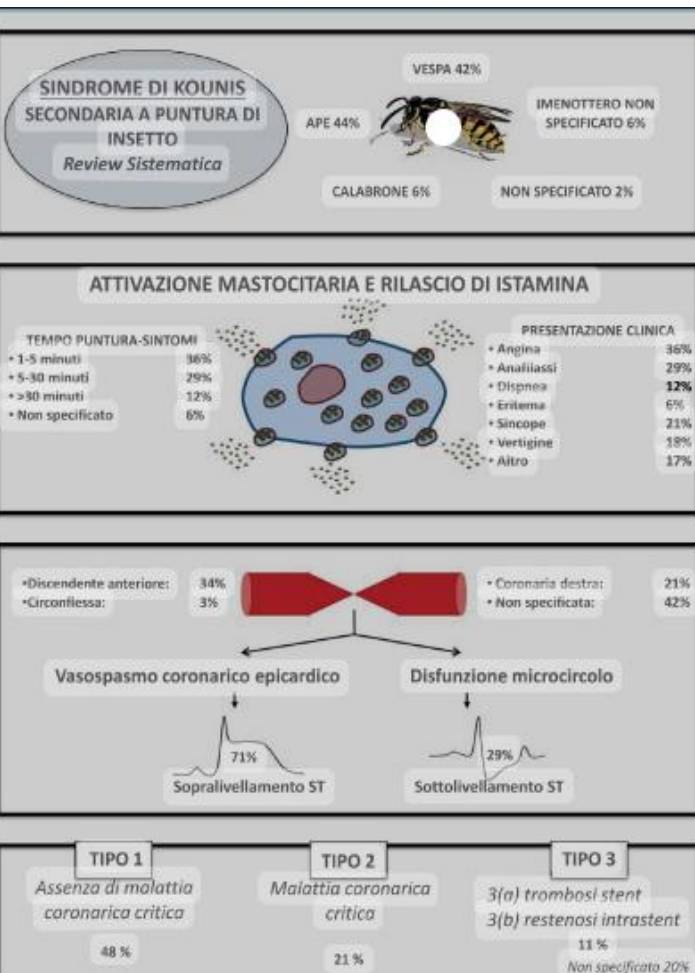
Dagli esami allergologici in vitro: IgE specifiche per Pol dom 0.11, negative le IgE specifiche per ape, giallone, calabrone e tafano; test cutanei con veleni negativi.

Visto il Rema score elevato (+4), il paziente è stato sottoposto ad accertamenti in ambito ematologico (biopsia ossea con esame istologico, immunofenotipo su midollo, ricerca mutazione della mutazione D816V del gene KIT su midollo) che hanno posto diagnosi di **mastocitosi sistemica senza localizzazioni cutanee**, malattia caratterizzata da una anomala proliferazione di mastociti in differenti organi e tessuti.

Si concludeva per « **shock anafilattico da puntura di insetto imprecisato e successiva sdr. coronarica acuta da coronarie indenni** (quadro clinico/strumentale compatibile per sdr. di Kounis) e mastocitosi sistemica indolente».

Sindrome di Kounis

descritta da Kounis nel 1991, rappresenta una sindrome coronarica acuta che si verifica in corso di un'anafilassi di solito dopo una puntura di insetto.



I mediatori della risposta infiammatoria (istamina, PAF, acido arachidonico e citochine presenti in grande quantità nelle reazioni allergiche) rilasciati a livello coronarico (sia tessuto muscolare liscio che endotelio) è alla base del meccanismo del danno (vasospasmo, trombosi). E' stata classificata in tre tipi:

- **tipo I** da spasmo in pazienti con **coronarie normali** (o quasi);
- **tipo II**, per **rottura/erosione di placca** «vulnerabile» pre-esistente;
- **tipo III** per **trombosi di stent** (tromboaspirato positivo per presenza di eosinofili e mastociti oppure morte cardiaca improvvisa (SCD) con esame istologico indicativo di infiltrazione eosinofilo-mastocitaria in prossimità dello stent).

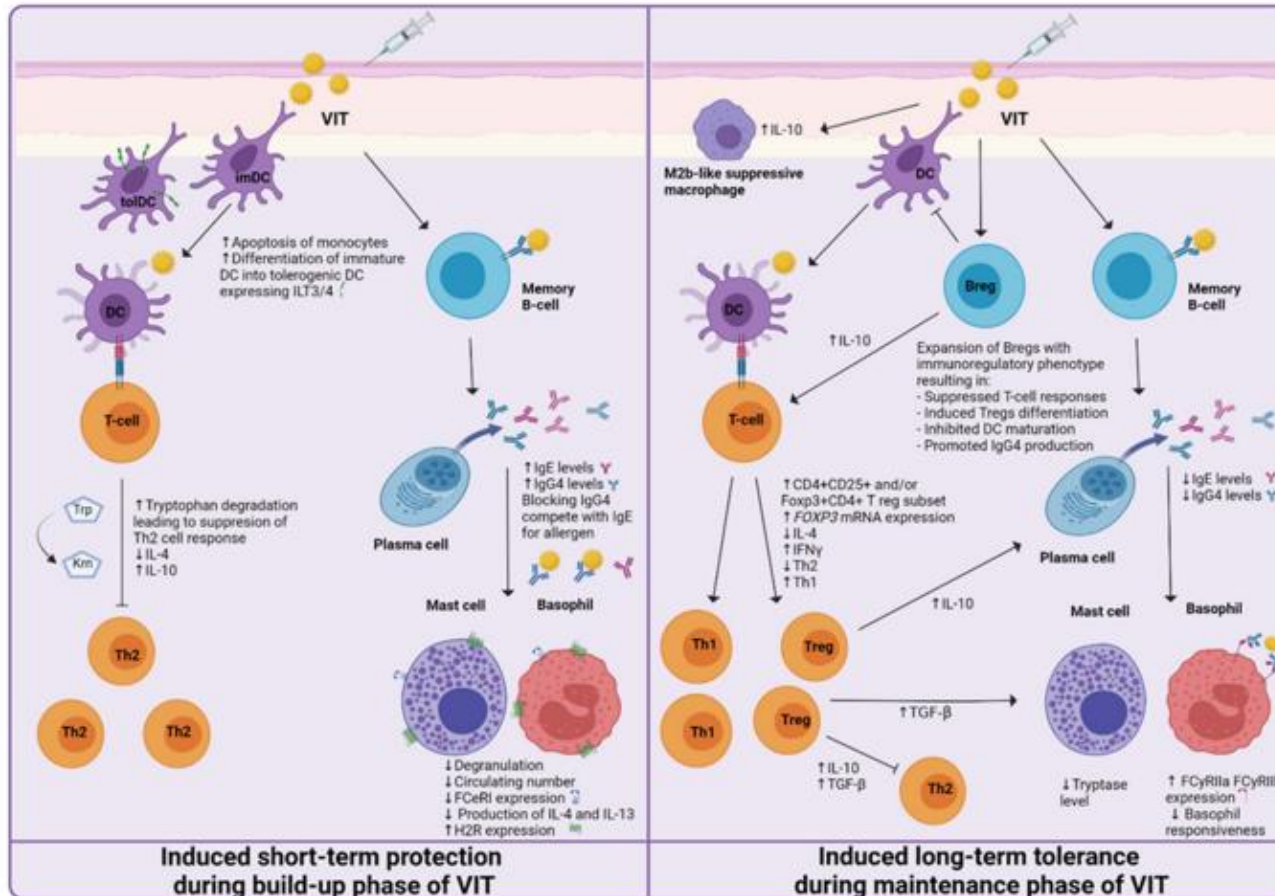


Figure 2. Proposed mechanisms of induced short-term protection and induced long-term tolerance of venom immunotherapy (VIT). The short-term protection effect seems to be established by the generation of blocking IgG antibodies and the desensitization of mast cells and basophils. Induced long-term tolerance is reached after at least three years of VIT. A decrease in basophil responsiveness, shift from Th2 to Th1 immune response, and the generation of regulatory T and B cells has been proven to be essential for achieving allergen tolerance.