



Ospedale S. Cuore di Gesù
Fatebenefratelli
U.O.C. Pediatria Neonatologia-Urin



7 **O**
CORSO
ALLERGOLOGIA
ed **IMMUNOLOGIA**
PEDIATRICA

23/24/25 MAGGIO 2013

Centro Congressi Fra Pietro Maria de Giovanni o.h.
Ospedale Sacro Cuore di Gesù Fatebenefratelli

BENEVENTO

Omnia mutantur

Anche l' Allergologia ?

Sottotitolo

I 10 CAMBIAMENTI



I Limiti

- Dirò di quello che posso toccare con mano nella mia pratica clinica quotidiana
 - Di ciò che conosco poco o non conosco non dirò
- Dirò dei mutamenti, off label ed in label, insorti negli ultimi 20 anni (pressappoco) e in grado di influire, dimostratamente, sulla decisione clinica e quindi sul benessere del paziente
 - Ne ho discusso con alcuni amici, sono loro grato
- I mutamenti in label sarebbero i più solidi, quelli recepiti da un documento di indirizzo
 - Preferibilmente societario, e più o meno sull' argomento specifico
- Sarò necessariamente superficiale, e quindi passibile di forti critiche
 - Fortunatamente, come ebbe a dire qualche anno fa Mario La Rosa, dopo una lettura non è prevista discussione

A new model for conservative food challenge in children with IgE mediated cow's milk allergy

The aim of our study was to investigate the effectiveness and side effects of a new model of oral milk challenge characterised by conservative diagnostic protocol in order to reducing the cases of “wrong” diagnoses of milk allergy...

Methods

..All children were submitted to a conservative OFC, namely, **the OFC was continued even in case of subjective, even repeated or severe, or mild local or multiple organ objective symptoms (such as mild rhinitis and /or wheals)**. If the child had a mild reaction to a dose, the next dose was determined at the discretion of the investigator.

Table 1. Main characteristics of historical reactions of the study population

	n = 66	%
Male gender	43	62.5
Age (yrs) median (range)	1 (1–18)	
≤ 3 yrs	45	68.2
SPT ≥ 3 mm	66	100
Diagnosis		
Atopic dermatitis	32	48.5
Urticaria angioedema	20	30.3
Asthma, allergic rhinitis	6	9.1
Gastrointestinal symptoms	21	31.8
Anaphylaxis	9	13.6
Lactalbumin SPT (mm)	3.0 ± 3.1	
Casein SPT (mm)	3.4 ± 2.9	
Beta-lactoglobulin SPT (mm)	3.2 ± 2.5	
Cow's milk PbP (mm)	5.7 ± 2.0	

SPT = skin-prick test, PbP = prick-by-prick

Grazie a Mauro Calvani, detto anche Calvani Mauro

Calvani M, Dello Iacono I, Tripodi S, et al, Isr J Med 2012; 14: 18-23

A new model for conservative food challenge in children with IgE mediated cow's milk allergy

Grazie a Mauro Calvani, detto anche Calvani Mauro

66 TPO

TPO "Positivi"
Comparsa di sintomi
obiettivi
28 (42.4%)

Positività
vs
Mangiabilità

Continuando e "forzando la tolleranza"

TPO "Positivi"
14 (21.2%)

TPO negativi
13 (21.2%)

TPO Inconclusivo
1 (1.5%)

A new model for conservative food challenge in children with IgE mediated cow's milk allergy

Table 2. Clinical characteristics of children who tolerated milk after objective symptoms

Case	Gender	Age (yrs)	Lactalbumin (mm)	Casein (mm)	BLG (mm)	Cow's milk PBP (mm)	Milk doses at onset (ml)	Symptoms	Total cumulative milk dose (ml)	Dietary suggestion	Tolerance at 1 yr follow-up
1	M	1	4	4	ND	4	30	LUA	44	Slow increase	Yes
2	M	18	ND	6	7	ND	20	OI, NO, CH	34	Slow increase	Yes
3	M	3	0	0	0	8	100	S, NO	124	Slow increase	Yes
4	M	3	4	9	0	6	100	LUA, NO	144	Free diet	Yes
5	M	1	0	0	3	7	90	LUA	134	Free diet	Yes
6	M	1	0	0	4	4	100	LUA	144	Slow increase	Yes
7	M	5	8	0	8	7	30	LUA	44	Slow increase	Yes
8	F	1	0	3	7	ND	30	LUA	95	Slow increase	Yes
9	F	10	8	2	5	11	40	LUA, OI	121	Slow increase	Yes
10	F	1	7	6	6	6	10	AP, OI, V, LUA	60	Slow increase	Yes
11	M	2	3	7	3	4	10	LUA	10	Slow increase	Yes
12	M	1	5	0	5	6	10	LUA, RM, AV	40	Slow increase	Yes (only for doses < 50 ml)
13	M	6	5	0	5	6	30	OI, LUA	30	Slow increase	No, due to repeated symptoms

PbP = prick-by-prick, BLG = beta-lactoglobulin, ND = not determined, OI = oral itching, AP = abdominal pain, LUA = limited urticaria angioedema, E = erythema, CH = conjunctival hyperemia, V = vomiting, S = sneezing, NO = nasal obstruction, RM = refuse milk, AV = attempt to vomit

“Forzando” il TPO 13/28 (46.4%) bambini hanno “tollerato” dosi superiori, in alcuni anche fino a oltre 100 ml, e la tolleranza per dosi normali persisteva in 11/13 dopo 1 anno di follow-up

Grazie a Mauro Calvani, detto anche Calvani Mauro

Calvani M, Dello Iacono I, Tripodi S, et al, Isr J Med 2012; 14: 18-23

A new model for conservative food challenge in children with IgE mediated cow's milk allergy

Table 3 Clinical characteristics of children in which OFCs were considered positive

Case	Sex	Age (year)	Lactalbumin (mm)	Casein (mm)	BLG (mm)	Cow's milk PbP (mm)	Milk doses at symptom onset (ml)	First symptoms	Milk doses at onset of allergic reaction (ml)	Symptoms of allergic reaction	Epinephrine IM
1	M	1	ND	0	4	ND	1	C	5	C, W	N
2	M	1	11	0	6	ND	0.05	TI, LUA	8	TI, GUA	N
3	M	2	0	4	4	8	10	S, C, H, PS	-	-	S
4	M	9	ND	ND	ND	3	100	AP, R, V, PS	-	-	N
5	M	11	5	3	ND	6	30	LUA, R,	50	GUA, R, CH	N
6	F	4	0	5	5	5	10	R, CH	50	R, CH, LUA	N
7	M	6	6	0	5	6	1	LUA, R,	3	LUA, R, CH	N
8	M	0	6	0	5	6	3	LUA	20	LUA, V	N
9	M	8	11	6	6	ND	0.05	OI	10	S, NO, E, GUA, W,	Yes
10	F	6	1	9	6	9	0.3	E, LUA	10	C, GUA, W,	Yes
11	M	15	3	9	4	15	1	CH, E,	3	TI, W, H,	No
12	M	1	0	5	0	7	-	-	100	V, H,	Yes
13	M	2	0	9	0	10	0.5	A, P, Cr, RM	5	H, W, UA,	Yes
14	M	6	ND	5	ND	ND	0.05	OI	10	AP, V, NO, W	Yes

PbP, Prick-by-prick; BLG, beta-lactoglobulin; ND, Not determined; OI, oral itching; AP, abdominal pain; W, wheezing; LUA, limited urticaria angioedema; GUA: generalised urticaria angioedema; E: erythema; CH, conjunctival hyperaemia; V, vomiting; TI, throat itching; S, sneezing; C: cough; H: hoarseness; NO, nasal obstruction; H, hypotension; A, agitation; P, pallor; Cr, crying; RM, refuse milk; AT, attempt to vomit.; PS, persistent symptoms

D'altra parte, "forzando" il TPO 14/28 bambini hanno sviluppato sintomi più gravi e generalizzati: in 3/28 (10.7%) ipotensione che hanno reso necessaria la somministrazione di farmaci tra cui la adrenalina IM in 5/28 (17.8%)

Grazie a Mauro Calvani, detto anche Calvani Mauro

Calvani M, Dello Iacono I, Tripodi S, et al, Isr J Med 2012; 14: 18-23



1- E' stato recepito questo mutamento ?

2 - E' di beneficio per il paziente ?

- The challenge should be stopped at **any objective finding** of an allergic reaction
 - In case of subjective complaints, such as throat itching, mouth itching, skin itching, or nausea, a period of observation to allow for resolution of symptoms should be undertaken before administering a subsequent dose
 - A challenge may be considered positive if subjective symptoms follow 3 doses of test food but not placebo food

Nowak-Wegrzyn et al. per l' AAAAI

Work Group report: Oral food challenge testing

JACI 2009

- Pertanto, direi di no alla prima domanda
 - Direi di sì alla seconda, ma sono certo che non tutti sono dello stesso parere

II TPO, ancora Gold Standard

LG NIAID sulla AA 2010

- Guideline 11: The EP recommends using oral food challenges for diagnosing FA
 - The DBPCFC is the “**gold standard**” but the single-blind and open food challenge may be considered diagnostic in the clinical setting when the food challenge elicits no symptoms (i.e., negative challenge), or when there are objective symptoms (i.e., positive challenge) that correlate with medical history and are supported by laboratory tests (ndr: ci mancherebbe)

E' evitabile? - 1

Il TPO s' intende

- Ovvero dei cut off
 - Da quasi 20 anni se ne dice
 - L' obiettivo è confermare (o escludere) la diagnosi di allergia alimentare senza dover passare dal TPO
 - Di certo, comunque, non possono predire la gravità dell' allergia né tantomeno una eventuale dose-soglia
- Così scrivono le **LG NIAID sulla AA del 2010**
 - sIgE tests are useful for identifying foods potentially provoking IgE-mediated food allergic reactions, and **specified "cut-off" levels** may be more predictive than SPTs of clinical reactivity in certain populations, but **when used alone they are not diagnostic of FA**
 - Several studies comparing the quantity of sIgE to oral food challenges have reported that the greater the levels of sIgE, the higher the probability that ingestion of the food will lead to an allergic reaction. However, the **predictive values varied from one study to another**
- Quindi, le LG più recenti ed autorevoli non hanno recepito questo mutamento
 - Ma proprio per l' aspetto poco sopra sottolineato (la variabilità dei cut off) ...

E' evitabile? - 2

Il TPO s' intende

- E' pur vero che alcuni cut off godono del privilegio di esser stati riprodotti in più studi da gruppi di ricerca indipendenti
 - E **la riproducibilità** è senz' altro un importante requisito per un test diagnostico
 - Per esempio, non la si può evocare per i cosiddetti Score Multipli, di cui esistono almeno 3 studi, tutti esaminanti pannelli differenti (almeno un po')
- Il diametro medio del pomfo pari a **13-15 mm** evocato dal prick test con **latte vaccino fresco** è stato riportato aver un VPP $\geq 95\%$ da
 - Verstege (CEA 2005)
 - Mehl (JACI 2006)
 - Calvani (PAI 2012)
 - Onesimo (EAACI, in press)
- Anche per il PbP con **uovo crudo** si è verificata una situazione analoga: **13-14 mm** sono andati bene per i primi 3 studi di cui sopra

E' evitabile? - 3

Il TPO s' intende

- E, quindi, io penso che un valore di diametro medio di 13 mm al PbP con latte vaccino pastorizzato o con miscela di albume e tuorlo d' uovo di gallina crudi abbia un VPP molto prossimo al 95%, in presenza di una storia compatibile con il sospetto di allergia IgE-mediata all' alimento in causa
- Sempre che la **prevalenza** ipotizzabile della malattia sia, nella popolazione a cui il cut off si vorrebbe applicare, **prossima al 50%**
- Tuttavia, innegabilmente, negli ultimi 10 anni, nel campo della diagnostica allergologica, il dibattito più intenso non si è sviluppato intorno ai cut off
- Bensì, direi, intorno a ...



La CRD

Component **R**esolved **D**iagnosis

- Insomma, la diagnostica allergologica molecolare
 - È un mutamento secondo la definizione che mi sono dato ?
- **Le LG NIAID sulla AA 2010** prevedono che la diagnosi definitiva di AA segua il risultato di un TPO e **non la raccomandano**
- Facciamone 1 esempio

Hazelnut allergen	Allergen	Homologues ^a	Molecular weight (kDa)	Clinical relevance
Cor a 1	Bet v 1	Bet v 1	17	OAS, none
Cor a 2	Profilin	Bet v 2, grass pollen	14	OAS? none
Cor a 8	Lipid Transfer Protein	Jug r 3	8–10	More severe symptoms
Cor a 9	11S globulin	Ara h 3, Ana o 2, Jug r 4, Ber e 2	40	More severe symptoms
Cor a 11	7S vicilin	Ara h 1, Jug r 2, Ana o 1	48	More severe symptoms?
2 S albumins	2S albumins	Ara h 2, Ara h 6, Jug r 1, Ber e 1	12	More severe symptoms?
Oleosin	Oleosin	Peanut	15–18	Unknown

^a Ana o, cashew; Ara h, peanut; Ber e, Brazil nut; Bet v, birch; Jug r, walnut.

*Rubata ad Alessandro Fiocchi
Scusa e Grazie ad Alessandro*

Clinical symptoms and molecular characterization of hazelnut allergy in Italian children.

- Thirty-five children (median age: 8.3, range 2.2 – 14.2 yr)
- Reported immediate reactions to hazelnut ingestion
- OFC April 2007 - May 2012
- skin prick test (SPT) with fresh food
- specific IgE determination at ImmunoCAP
- allergen components at ImmunoCAP ISAC microarray chip
- molecular profile of reactivity vs. SPT & specific IgE testing.

Rubata ad Alessandro Fiocchi

Scusa e Grazie ad Alessandro

Hazelnut allergy in Italian children. Results.

	OFC +ve	OFC -ve
#	16 (10 M, 6 F)	19 (16 M, 3F)
Positive SPT	100%	47.3%
+ve hazelnut ImmunoCAP (0.35kUI/L)	100%	78.9%
Cor a 1.1010 positive	56.2%	26.3%
Cor a 1.0401 positive	43.7%	15.7%
Cor a 8 positive	12.5%	10.5%
Cor a 9 positive	6.25%	none

*Rubata ad Alessandro Fiocchi
Scusa e Grazie ad Alessandro*

Fiocchi A. Clinical symptoms and molecular characterization of hazelnut allergy in Italian children. WISC, December 2012

Opportunities and Limitations of Component Testing

Segnalatomi da Tiziana Maiello

Opportunities

- May improve diagnostic accuracy
- May provide insight on severity
- Focus the need for oral food challenge

Limitations

- Cost
- Limited availability
- More studies are needed to understand how to interpret the results (predictive values)



Scott Sicherer, Anna Nowak-Wegrzyn, Matthew Greenhawt

Medscape Education 2012, Food Allergy: making an accurate diagnosis

Anche per la CRD cominciano i Cut Off

Quelli x Ara h 2 in grande spolvero

- In Australia **1.18 kU/L** di IgE per Ara h 2 hanno, prospetticamente, un Rapporto di Verosimiglianza per un risultato positivo pari a **30** (n.d.r.: direi molto buono)

Than Dang e che diamine 12 altri, JACI 2012

- In Danimarca 1.63 kU/L di IgE per Ara h 2 hanno, retrospettivamente, una specificità pari a 100% e quindi un Rapporto di Verosimiglianza per un risultato positivo infinito (n.d.r.: direi molto buono)

Esben Eller e solamente un altro, Allergy 2013

- In Olanda **5 kU/L** di IgE per Ara h 2 hanno, prospetticamente, un Valore Predittivo Positivo pari al 96% e un Rapporto di Verosimiglianza per un risultato positivo pari a **27** (n.d.r.: direi molto buono)

Rob Klemans e insomma 8 altri, JACI 2013

Insomma, come suggeriva anni fa Paolo M. Matricardi ...

Allergologia molecolare nella Pediatria Italiana



PRESA DI COSCIENZA

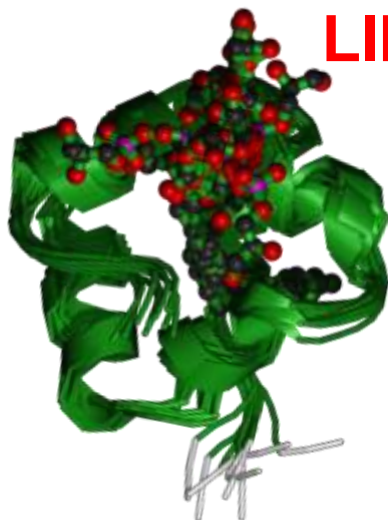
Per gentile
concessione di
Paolo Matricardi

STUDI DI VALIDAZIONE

LINEE GUIDA PER LA PEDIATRIA (SIAIP)

FORMAZIONE !!!!

IMPLEMENTAZIONE



E, del resto, Autorevoli Allergologi Pediatrici (A.A.P.) ...

Stacie & Wesley

The changing CARE for patients with food allergy **Jones and Burks, JACI 2013**

- I 2 autorevoli Allergologi, avendo tenuto conto dei seguenti documenti di indirizzo
 - Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. J Allergy Clin Immunol 2010;126(suppl): S1-58
 - Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, et al. ICON: food allergy. J Allergy Clin Immunol 2012;129:906-20
 - National Institute for Health and Clinical Excellence. Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011. p. 1-28. Guideline no. CG116
 - Fiocchi A, Brozek J, Schunemann H, Bahna SL, von BA, Beyer K, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guidelines. Pediatr Allergy Immunol 2010;21(suppl 21):1-125
- Scrivono nel 2013 che
 - The current evidence base does not support broad clinical use of CRD testing for the diagnosis of food allergy, but **CRD** might prove **to be very useful in the future**



A proposito di nocciola e Cor a 8 - 1

dalla lista dell' APAL, il 3 Maggio 2013

- Emma, 4 anni e mezzo, dopo avere mangiato in una fiera una nocciola ha presentato
 - bruciore al cavo orale, tosse, iperemia del volto e delle mani e poi dopo circa 15 minuti ha vomitato
 - A distanza di mezz'ora tosse ed arrossamento al volto ed alle mani erano scomparsi ma ha presentato un altro vomito
 - Prick test = Nocciole +++; IgE sieriche specifiche = F17 Nocciola 69,40 KUA/L; F 425 Cor a 8 Nocciola 0,99 KUA/L
 - Inoltre, un mese prima la bimba aveva presentato un po' di bruciore al cavo orale dopo aver assaggiato un po' di Nutella all'asilo
- Ho dedotto – scrive il narrante - che la bimba abbia avuto una **anafilassi lieve di grado 2**

L' Anafilassi, 5 gradi

Calvani et al, RIAP 2005 →

Un mutamento qui c'è stato

Ma pare non abbia preso piede a sufficienza

E, bisogna ammetterlo, la sua formulazione è un filo equivoca

Consentendo così interpretazioni un po' distanti tra loro

Quadro clinico

	Cutaneo	Gastrointestinale	Respiratorio	Cardiovascolare	Neurologico
GRADO					
LIEVE	1 Prurito e eruzione cutanea localizzata della faccia, degli occhi, etc. (orticaria angioedema localizzato)	Prurito in bocca Lieve gonfiore delle labbra	-	-	-
	2 Prurito e eruzione cutanea diffusa (orticaria angioedema generalizzato)	Come sopra + dolori addominali e/o nausea e/o vomito	Ostruzione nasale e/o starnuti ripetuti	-	Variazione nel comportamento o malessere
MODERATA	3 Come sopra	Come sopra + vomito ripetuto o rigonfiamento della lingua	Secrezione e marcata ostruzione nasale, sensazione di prurito o gonfiore o ostruzione della gola	Tachicardia (aumento della frequenza cardiaca > 15 battiti/min.) pallore	Variazione nel comportamento o malessere più ansia
	4 Come sopra	Come sopra + diarrea	Come sopra + raucedine, tosse abbaiante, difficoltà nel deglutire, o nel respirare, asse, colorito blastro delle unghie o delle labbra (cianosi)	Come sopra + lieve alterazione del ritmo cardiaco o abbassamento della pressione arteriosa	Come sopra + confusione mentale e/o sensazione di morte imminente e/o collasso
GRAVE	5 Come sopra	Come sopra + perdita di controllo dell'intestino	Come sopra + più arresto respiratorio	Severa bradicardia e/o ipotensione o arresto cardiaco	Perdita di coscienza

LIEVE

- Rimanere con il bambino ma cercare aiuto
- Somministrare un antistaminico:
- Prendere la Adrenalina autoiniettabile
- Osservare bene l'eventuale insorgere di altri sintomi

MODERATA

- fare sdraiare il bambino e sollevare le estremità
- somministrare un antistaminico
- chiamare il 118 o portarlo al Pronto Soccorso

GRAVE

- Somministrare Adrenalina**
- 1) Prendere la Adrenalina autoiniettabile e togliere il tappo



- 2) Purcarlo contro il muscolo anterolaterale della coscia



- 3) Premere con forza fino a che non si sente un click e mantenerlo premuto per almeno 10 secondi



- 4) Estrarre la siringa e massaggiare la sede della iniezione per almeno 10 secondi. Mantenere sdraiato il bambino. Chiamare il 118 o portarlo ad un Pronto Soccorso



a cura della Commissione Allergie Alimentari
Anafilassi e Dermatite Atopica della Società
Italiana di Immunologia e Allergologia Pediatrica

Nessun Grado

Sampson et al, 2006



TABLE 4 Diagnostic Criteria for Anaphylaxis³

The presence of any 1 of these 3 criteria indicates that anaphylaxis is highly likely.

1. Acute onset of an illness (over minutes to several hours) involving skin-mucosal tissue (eg, generalized hives, pruritus or flushing, swollen lips-tongue-uvula) and **two** of the following:
 - Respiratory compromise (eg, dyspnea, wheeze-bronchospasm, stridor, reduced peak expiratory flow rate, hypoxemia)
 - Reduced blood pressure or associated symptoms of end-organ dysfunction (eg, hypotonia [circulatory collapse], syncope, incontinence) or
2. ≥2 of the following that occur rapidly after exposure to a likely allergen for that patient (minutes to several hours):
 - Involvement of the skin-mucosal tissue (eg, generalized hives, itch-flush, swollen lips-tongue-uvula)
 - Respiratory compromise (eg, dyspnea, wheeze, bronchospasm, stridor, reduced peak expiratory flow rate, hypoxemia)
 - Reduced blood pressure or associated symptoms of end-organ dysfunction (eg, hypotonia, syncope, incontinence)
 - Persistent gastrointestinal symptoms (eg, crampy abdominal pain, vomiting) or
3. Reduced blood pressure after exposure to a known allergen for that patient (minutes to several hours); in infants and children, reduced blood pressure is defined by the following:
 - Low systolic blood pressure (age-specific) or >30% decrease in systolic blood pressure
 - Low systolic blood pressure is defined as follows:
 - <70 mm Hg for ages 1 mo to 1 y
 - <(70 mm Hg plus twice the age) for ages 1–10 y
 - <90 mm Hg for ages 11–17 y

*Emma la
collocherei qui*

Note that in infants and young children, hypotension may be a late manifestation of hypovolemic shock. Tachycardia, in the absence of hypotension, also may indicate shock.⁷³

Se, in un modo o nell' altro, la diagnosi è fatta

- Le LG NIAID 2010 così recitano
 - Guideline 19: The Expert Panel recommends that patients with documented **IgE-mediated** FA **should avoid ingesting their specific allergen** or allergens
 - Guideline 20: The EP recommends that individuals with **non-IgE-mediated** FA **should avoid ingesting their specific allergen** or allergens
 - **Oral Immunotherapy (ndr: + nota come DOPA)**. Seven RCT studies used desensitization protocols with the allergic food to induce tolerance
- Il pannello di esperti di queste LG non fornisce nessuna specifica raccomandazione in merito alla DOPA, si limita ad elencare le principali informazioni ricavabili degli studi

Io stesso, ancora nel 2006, ...



8° Congresso Nazionale SIAIP

LE MALATTIE ALLERGICHE ED
IMMUNOLOGICHE DEL BAMBINO:
DALLE BASI SCIENTIFICHE
ALLA PRATICA CLINICA

Reggio Calabria
Palazzo T. Campanella

5 - 8 Aprile 2006



La Desensibilizzazione agli alimenti Processo d'appello

(ma come è finito il processo di primo grado ?)

L'accusa

Stefano Miceli Sopo

stefano.micelisopo@poste.it



Review Article

Specific oral tolerance induction (SOTI) in pediatric age: Clinical research or just routine practice?
Miceli Sopo et al, PAI 2009

Our answer to the starting question is that SOTI is still an experimental therapy



La DOPA - 1

Desensibilizzazione Orale Per Alimenti

- Eppure, digitando al 4 maggio scorso «oral food desensitization» = 246 titoli
- Fino al più recente e brillante
 - Meglio P. Oral food desensitization: the **BACH** proposal for the very gradual reintroduction of a food. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2013 Apr 15. [Epub ahead of print]
- E' veramente un mutamento degli ultimi 10 anni ?
 - No, almeno per quanto riguardo il recepimento da parte dei documenti di indirizzo
 - Ne sono la prova anche le garbate discussioni congressuali
 - E non lo è neanche riguardo gli anni, la DOPA ha almeno un quarto di secolo

*Building an Allergen-augmentation
Curve Harmoniously*



La DOPA - 2

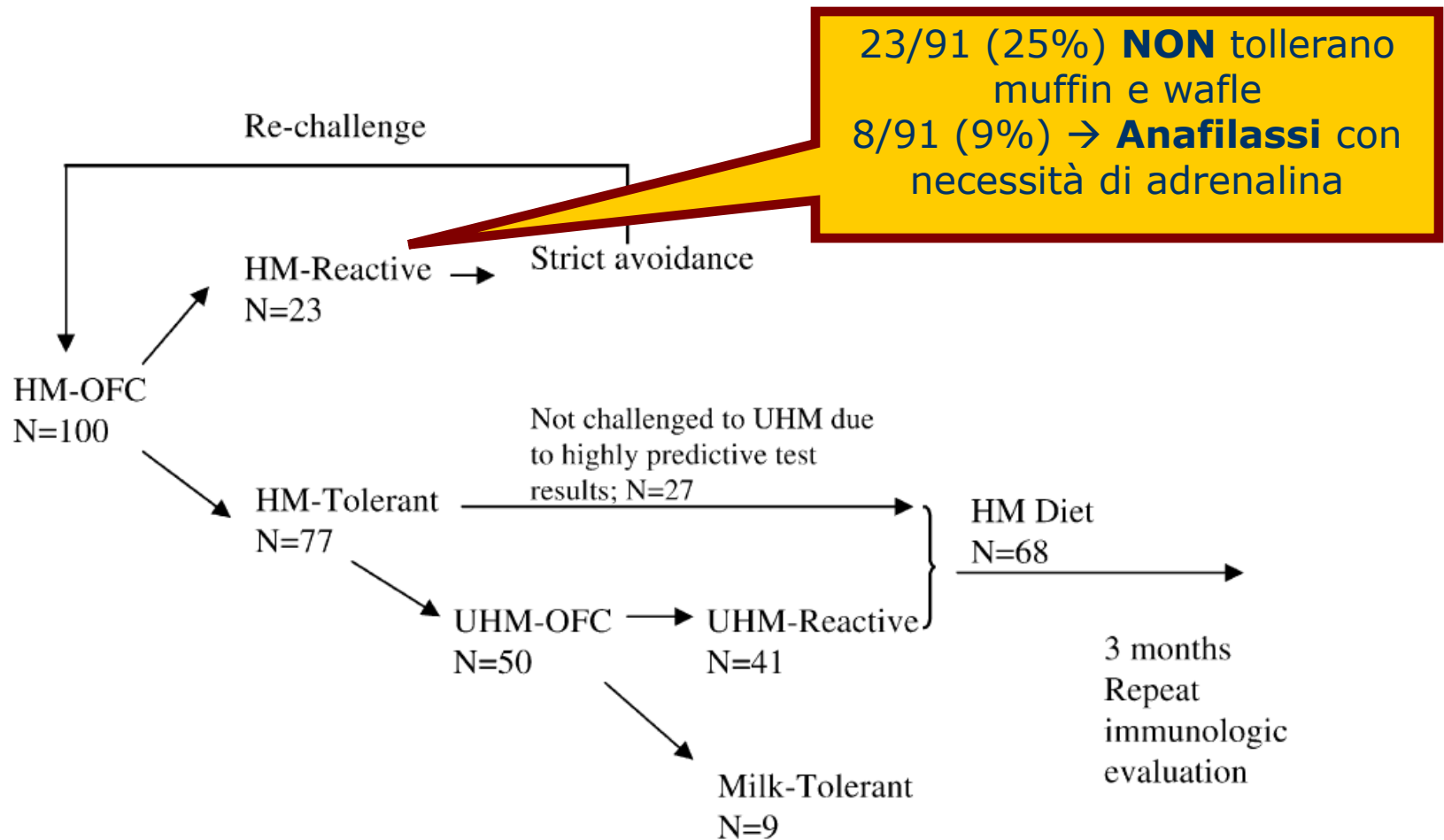
Desensibilizzazione Orale Per Alimenti

- Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, Schinco G, Milani A, Gasbarrini GB. Food allergy in children: results of a standardized protocol for oral desensitization. Hepatogastroenterology **1998** Jan-Feb;45(19):52-8
- Guglielmo Scala (3 Maggio 2013): «Non faccio nulla che non facesse il mio primario di **trenta anni fa**»
 - 30 anni fa il mio primario aggiungeva un cucchiaino di latte al biberon di Isomil o Alfarè, poi 2 cucchiaini, poi tre e così via, poi metà e metà, poi tutto latte umanizzato
 - Solo con quei pochissimi (manco me li ricordo) con storia di reale shock si aspettava, non ho memoria di come andasse a finire, probabilmente ci pensavano le nonne, come dice Giorgio.



Probabilmente ci pensavano le nonne

Nowak-Wegrzyn et al, JACI Agosto 2008



91 individui con età media di 6.6 anni (range 2.1 - 17.3)



Anna ammonisce le Nonne

Nowak-Wegrzyn et al, JACI Agosto 2008

Finally

heated milk challenges must be approached with caution and with all safety measures used in performing challenges to unheated milk

I Magnifici 6 Obiettivi dell' AIDS

Alimenti Ipoallergenici Domestici Study

1. **Valutare l' effettiva importanza e necessità dell' effetto matrice** nella riduzione della allergenicità del latte vaccino e dell' uovo baked, sperimentando la tollerabilità di latte e uovo al forno privi di grano
2. Valutare l' esistenza di un fenotipo "tollerante" di bambino con APLV o APUG IgE-mediata in grado di tollerare sia il latte al forno che il parmigiano e il latte solo parzialmente idrolisato (per quanto riguarda l' APLV), oppure l' uovo al forno e l' uovo bollito per 10 minuti (quindi una via di mezzo tra l' uovo al forno e l' uovo crudo)
3. Valutare il Valore Predittivo Negativo (VPN) del prick test negativo con gli AIDs (100%?)
4. Valutare la possibilità di identificare valori cut off con Valore Predittivo Positivo (VPP) \geq 95% nei confronti dell' AID con cui si esegue il prick test
5. Valutare il mantenimento nel tempo della tolleranza agli AIDs nel tempo e nelle varie situazioni che la vita può offrire (malattie, sforzi fisici, differenze di cottura occasionali)
6. Valutare se la tolleranza agli AIDs possa essere considerato un marker di precoce acquisizione della tolleranza all' alimento "crudo"



Il Tempo Giusto x Svezzare



Burks et al, Applicazione LG NIAID sulla AA - Pediatrics 2011

- In infants, solid-food introduction **should occur** by 4 to 6 months of age
 - Potentially allergenic foods may be introduced any time afterward
 - These guidelines are in agreement with those in the American Academy of Pediatrics 2008 clinical report
- Difficile considerare questo un mutamento degli ultimi 10 anni
 - L' ESPACI e l' ESPGHAN lo scrivevano congiuntamente già 14 anni fa (Host et al, ADC **1999**)
 - "Supplementary foods should not be introduced before the 5th month of life"
- Piuttosto, si potrebbe contestare la categoricità dell' affermazione del 2011
 - "should occur" sembrerebbe indicare una necessità, per il bene del paziente
 - E invece non è ancora dimostrato che così sia
 - La frase del 1999 a me pare più vicina ai tempi
 - Infatti, più recentemente, ci si è fatti più possibilisti

Primary Prevention of Allergic Disease Through Nutritional Interventions

Adverse Reactions to Foods Committee AAAAI, JACI 2013

Complementary foods **can be** introduced between 4 and 6 months of age

There are no current available data to suggest that cow's milk protein (except for whole cow's milk), egg, soy, wheat, peanut, tree nuts, fish and shellfish introduction into the diet need to be delayed beyond 4-6 months of age

If a patient has had an allergic reaction to a food, has difficult to control moderate-to-severe atopic dermatitis, or has an underlying food allergy, referral to an allergist for testing is recommended before introduction of the highly allergenic foods

E' un mutamento ?

Tiziana Maiello e Mauro Calvani
durante la 1[^] colazione allo Sheraton, Bari 18 Maggio 2013

Tiziana Maiello

“Ai tempi della specializzazione, il Prof. Murano suggeriva di aggiungere l' uovo al biberon di latte a 4 mesi di età”

Mauro Calvani

“Gli studi che spinsero, fino a pochi anni fa, a ritardare l' introduzione dei cibi solidi, particolarmente di alcuni, furono stimolati dall' idea che l' aumento della incidenza di malattie allergiche fosse determinato anche dall' abitudine, in voga fino a quegli anni, di svezzare dopo i primi 3-4 mesi di età”

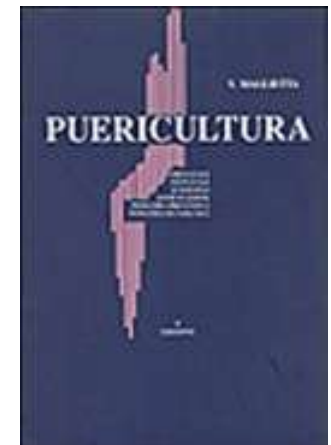
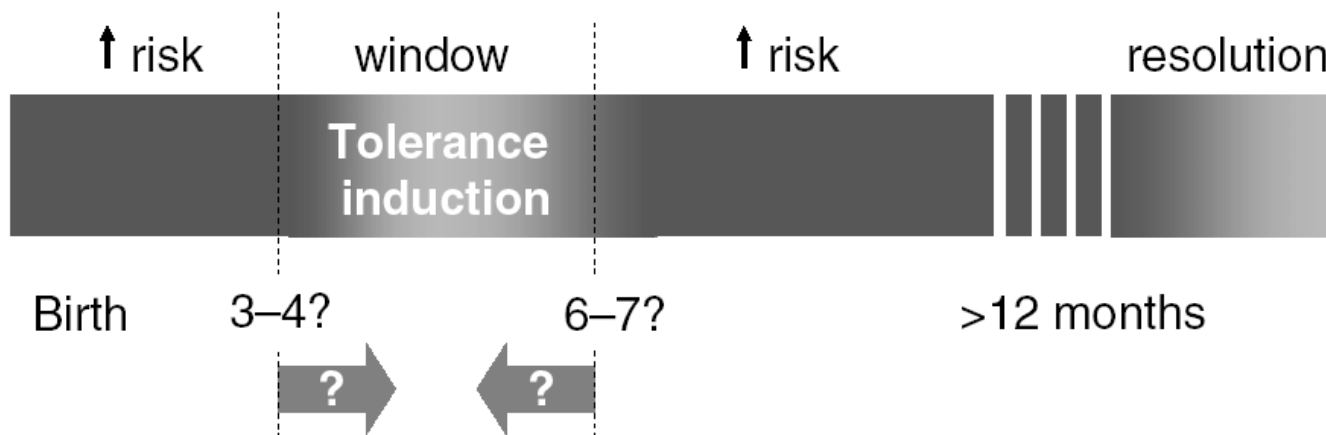
La Finestra Temporale

Vittorio Maglietta, Puericultura 1976

Susan Prescott et al, PAI 2008

Guglielmo Scala (al telefono domenica 19 Maggio ore 16.30)

“Ricordo che il libro di puericultura adottato nel mio corso di laurea, il Maglietta, suggeriva di svezzare tra i 4 e i 6 mesi”



Lo stesso GS, però, alla fin fine ne ammette almeno uno

Guglielmo e il suo vero cambiamento

4 Maggio 2013

«Si usava sostituire il latte nei casi di DA

Ecco forse questa è una vera differenza»



Recommendations for identification and management of trigger factors

- **.. should consider a diagnosis of food allergy** in children with atopic eczema who have reacted previously to a food with immediate symptoms, or **in infants and young children with moderate or severe atopic eczema that has not been controlled by optimum management**, particularly if associated with gut dysmotility (colic, vomiting, altered bowel habit) or failure to thrive
- - .. should reassure children with mild atopic eczema and their parents or carers that most children with mild atopic eczema do **not need to have tests for allergies**

La RIAP 2013 e le Pietre Miliari

Alessandro Fiocchi, il Direttore



“Io considero questo lavoro (nдр: Sampson 1983) una pietra miliare

L'eczema atopico emerge dallo studio come una malattia allergica, spesso determinata dagli alimenti

Negli anni '80 il ruolo dell'allergia alimentare nell'eczema atopico era tutt'altro che pacifico”

Inciso = salvo che per l' uovo

Secondo me, e non solo

- Teoricamente i prick li dovrebbero far tutti i bambini con DA prima di ingerire l' uovo
 - Per me la soluzione migliore sarebbe fare un prick con albume e tuorlo d' uovo di gallina, sia crudi che ben cotti (bollitura per 10 m'), nell' ambulatorio del pdf
- I positivi la prima introduzione dovrebbero farla in ospedale



**Allergologia et
immunopathologia**

www.elsevier.es/ai



ORIGINAL ARTICLE

Risk of adverse IgE-mediate reaction at the first egg ingestion in children with atopic dermatitis. Results of a case-control study

S. Miceli Sopo^{a,*}, S. Monaco^a, V. Giorgio^a, M. Calvani^b, S. Tripodi^c, R. Onesimo^a

Primary Prevention of Allergic Disease Through Nutritional Interventions

Adverse Reactions to Foods Committee AAAAI, JACI 2013

Complementary foods can be introduced between 4 and 6 months of age

There are no current available data to suggest that cow's milk protein (except for whole cow's milk), egg, soy, wheat, peanut, tree nuts, fish and shellfish introduction into the diet need to be delayed beyond 4-6 months of age

If a patient has had an allergic reaction to a food, has difficulty to control moderate-to-severe atopic dermatitis, or has an underlying food allergy, **referral to an allergist for testing** is recommended **before introduction of the highly allergenic foods**



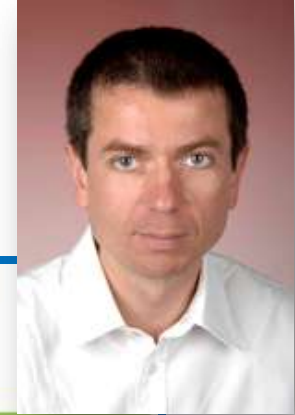
Adesso, con un' audace giravolta torniamo alla CRD, stavolta per le allergie respiratorie, in particolare per l' ITS

- Se invece si è fatto tardi o siete stanchi
- Allora il suddetto "mutamento", insieme a quelli riguardanti la SEA e la Vitamina D
- Li lasciamo per un' altra occasione e passiamo direttamente alle ultime 2 diapositive

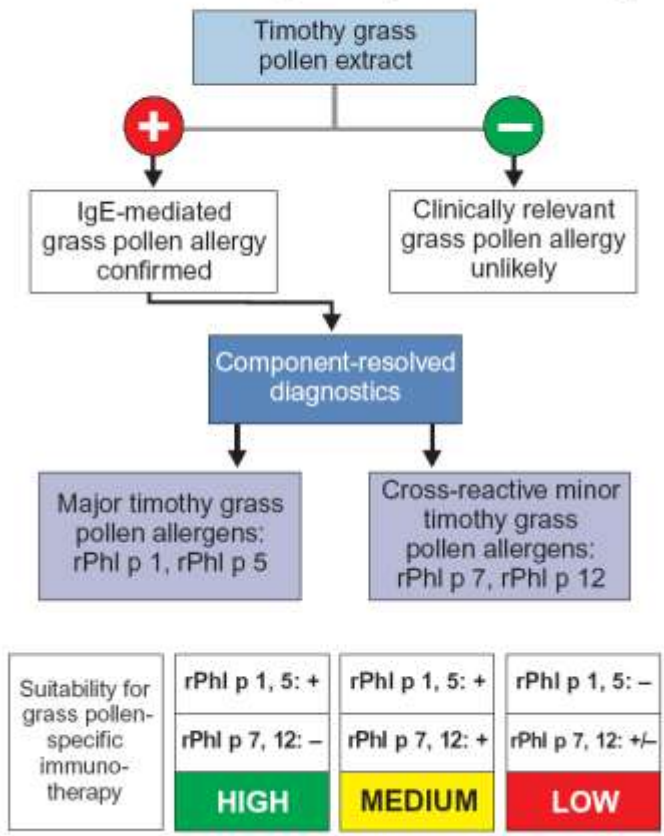


Gli Esperti e la CRD nella ITS

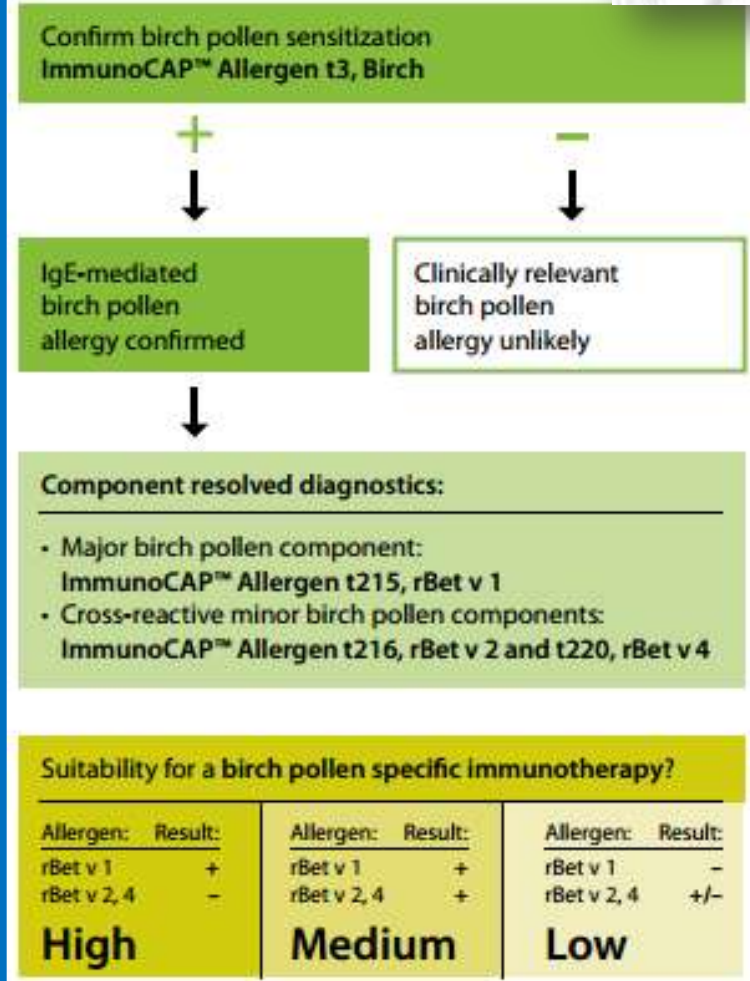
- Un Esperto, che ha chiesto la cortesia dell'anonimato, mi ha scritto:
 - Come sai, purtroppo ad oggi, non c'è uno studio prospettico che dimostri che individuando gli allergeni maggiori delle graminacee, l'ITS sia + efficace
 - Ci sono studi teorici sul ruolo che potrebbe avere la CRD nel guidare la scelta della ITS, ti allego quello di Sastre
 - Personalmente sono convinto che per la parte respiratoria la CRD possa aiutarci, anche se a volte non basta come ho spesso documentato usando anche allergymonitor
- L'Anonimo Esperto in questione mi ha anche fornito, a testimonianza del suo disfattista e oscurantista pensiero, le diapositive che seguono fino a Simone



A possible decision tree for the treatment of grass pollen allergy



A possible decision tree for the treatment of birch pollen allergy



BRIEF COMMUNICATION

How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area

J. Sastre^{1,2}, M. E. Landivar¹, M. Ruiz-García¹, M. V. Andregnette-Rosigno¹ & I. Mahillo³

Allergy 67 (2012) 709–711, 2012

- 141 RA e/o A
- SPT +H vs ISAC
- 3 Medici (cecità esito ISAC)

Table 1 Agreement and disagreement in indication of immunotherapy based on skin prick test only and molecular diagnosis

Extract for SIT	Indication of SIT based on SPT	Indication of SIT based on MD	Number of patients with agreement of SIT (%)	Number of patients with disagreement of SIT	Kappa agreement for SIT based on SPT or MD
Grass	17	10	97 (68)	44 (32)	0.117 ± 0.0825 <i>P</i> = 0.0781
Olive	1	1	132 (93)	9 (7)	0.1624 ± 0.0639 <i>P</i> = 0.0055
Grass + olive	4	1	101 (71)	40 (29)	0.0505 ± 0.0548 <i>P</i> = 0.1782
Grass + cypress	0	1	132 (93)	9 (7)	0.1711 ± 0.0471 <i>P</i> = 0.0001
Grass + plane	0	1	133 (94)	8 (6)	0.1897 ± 0.0493 <i>P</i> = 0.0001
Olive + cypress	0	2	141 (100)	0 (0)	1 ± 0.0842 <i>P</i> < 0.0001
Other extracts	3	4	129 (91)	12 (9)	0.3586 ± 0.0798 <i>P</i> < 0.0001
Total	25	20	62 (46)	79 (54)	0.1057 ± 0.0413

SIT, specific immunotherapy; MD, molecular diagnosis.



J. Sastre non centra il bersaglio

- Come dice l' Anonimo Esperto, servirebbe uno studio che randomizzi i pz a
 - Scelta dell' ITS con metodica tradizionale
 - Scelta dell' ITS con metodica tradizionale + CRD
- Epoi somministrare l' ITS e vedere se ci sono differenze clinicamente rilevanti tra i due gruppi quanto a esiti importanti (score dei sintomi, score consumo farmaci di fondo)
- A peggiorare le cose

ALLERGYMonitor

Benvenuto in
ALLERGYMonitor

Inserisci il tuo cognome:

Inserisci la parola d'ordine assegn

Accedi ✓



OBJECTS & FUNCTION

Routine

Albero Alfabetico Positivi

Pagina iniziale

- Simone
 - Dati di base
 - Anamnesi Patologica remota
 - Altre Patologie [ICD9CM]
 - Anamnesi Patologica Prossima
 - Esame obiettivo
 - Diagnostica
 - Atopy Patch Test
 - IgE specifiche (Estratti)
 - Microarray IgE
 - Patch Test
 - Skin Prick Test
 - Prove respiratorie
 - Prescrizioni
 - Varie
 - Gestione prestazioni

IgE specifiche (Estratti) Età alla visita: 6A, 8M, 11G

Data del test: 30/10/2010 6A, 8M, 11G

Prestazione: Vista

IgE total: 696,00 KU/L Metodica: Non specificata Prescritto da: Non specificato

Batteria: Salva Elimina Ordina

Allergeni:

N.	Allergene	KU/L	Risultato	Test	Ditta	Codice
1	rPhi p 7	0,01	Classe 0	IgE	Phadia	g210
2	Phi p 12	9,71	3° Classe	IgE	Phadia	g212
3	rBet v 1	0,01	Classe 0	IgE	Phadia	t215
4	rOle e 1	20,90	4° Classe	IgE	Phadia	t224
5	rPru p 3	0,25	Classe 0	IgE	Phadia	f420
6	Phi p 1	54,20	5° Classe	IgE	Phadia	g205
7	rPhi p 2	3,83				
8	rPhi p 4	29,50				
9	Phi p Sb	71,40				
10	rPhi p 6	17,70				
11	rPhi p 11	0,01	Classe 0	IgE	Phadia	g211
12	Betulla	9,23	3° Classe	IgE	Phadia	t3
13	Bet v 2	14,00	3° Classe	IgE	Phadia	t216
14	rBet v 4	0,01	Classe 0	IgE	Phadia	t220
15	Ulivo	24,00	4° Classe	IgE	Phadia	t9
16	Cipresso dell'Arizona	1,67	2° Classe	IgE	Phadia	t222
17	rCup a 1	4,15	3° Classe	IgE	Phadia	t226
18	Platano	6,26	3° Classe			
19	Lanciuola	7,21	3° Classe			
20	Ambrosia Artemisifola	9,02	3° Classe			
21	Coda di topo	157,00	Classe 0			

Allergeni maggiori
graminacee/olivo/cipresso

Ma Sintomi
solo primaverili

Paziente selezionato: **Simone**

Rilevamento: Dal 02/05/2011 al 30/06/2011 (G)

Raw Data Riassunto Diario Farmaci Immunoterapia Effetti collaterali **RCA Score** ASTHMA SCORE Grafico Sintomi

Tipologia curva:

RTSS

Periodo

Data inizio: 02/05/2011

Data fine: 30/06/2011

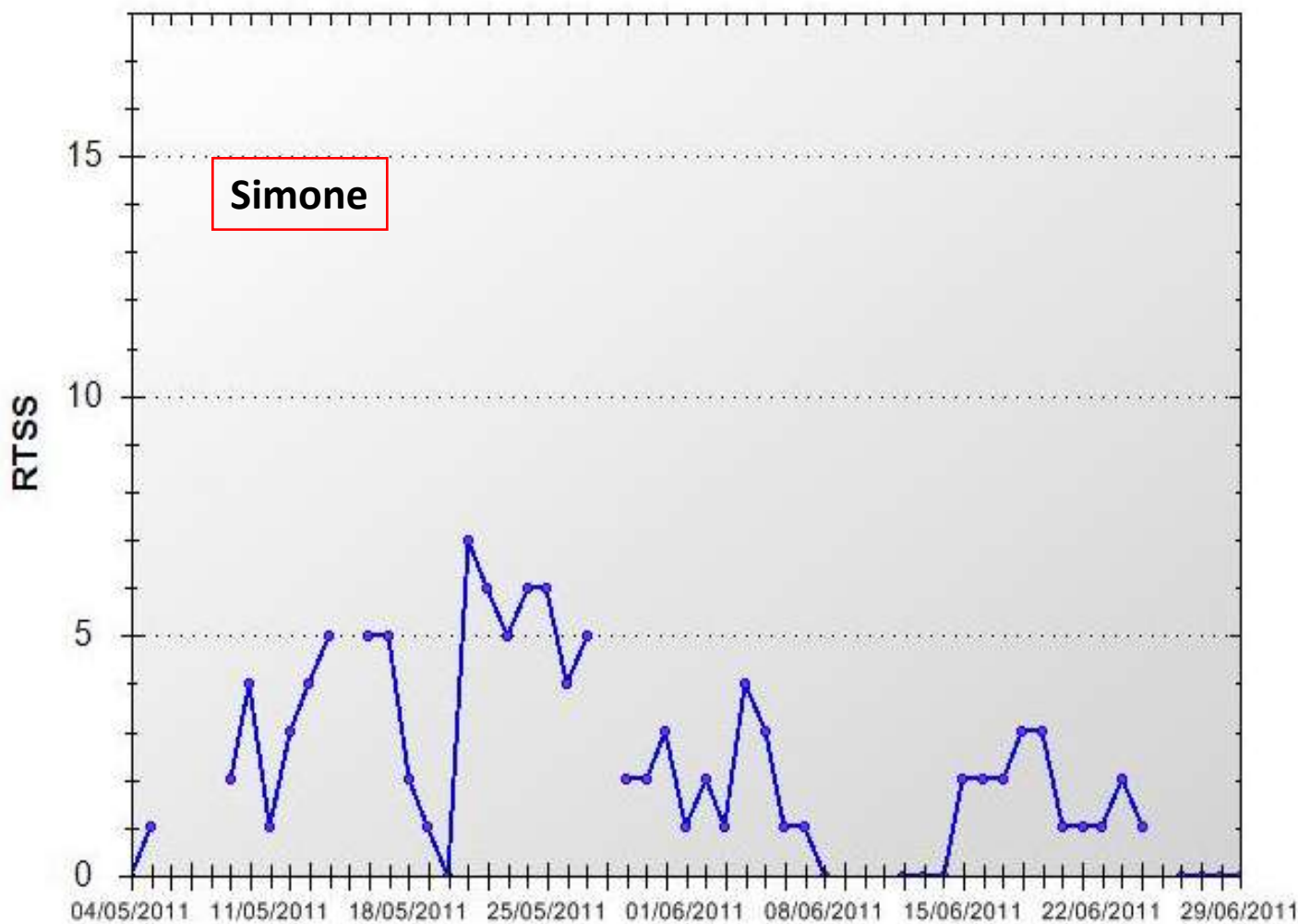
Concentrazione pollini

Comune
Ascoli Piceno

Polline

- Cupressaceae/Taxac
- GRAMINAE
- OLEACEAE
- Urticaceae

Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score





Paziente selezionato:

Rilevamento: Dal 02/05/2011 al 30/06/2011 (G)

- Raw Data
- Riassunto Diario
- Farmaci
- Immunoterapia
- Effetti collaterali
- RCA Score
- ASTHMA SCORE
- Grafico Sintomi

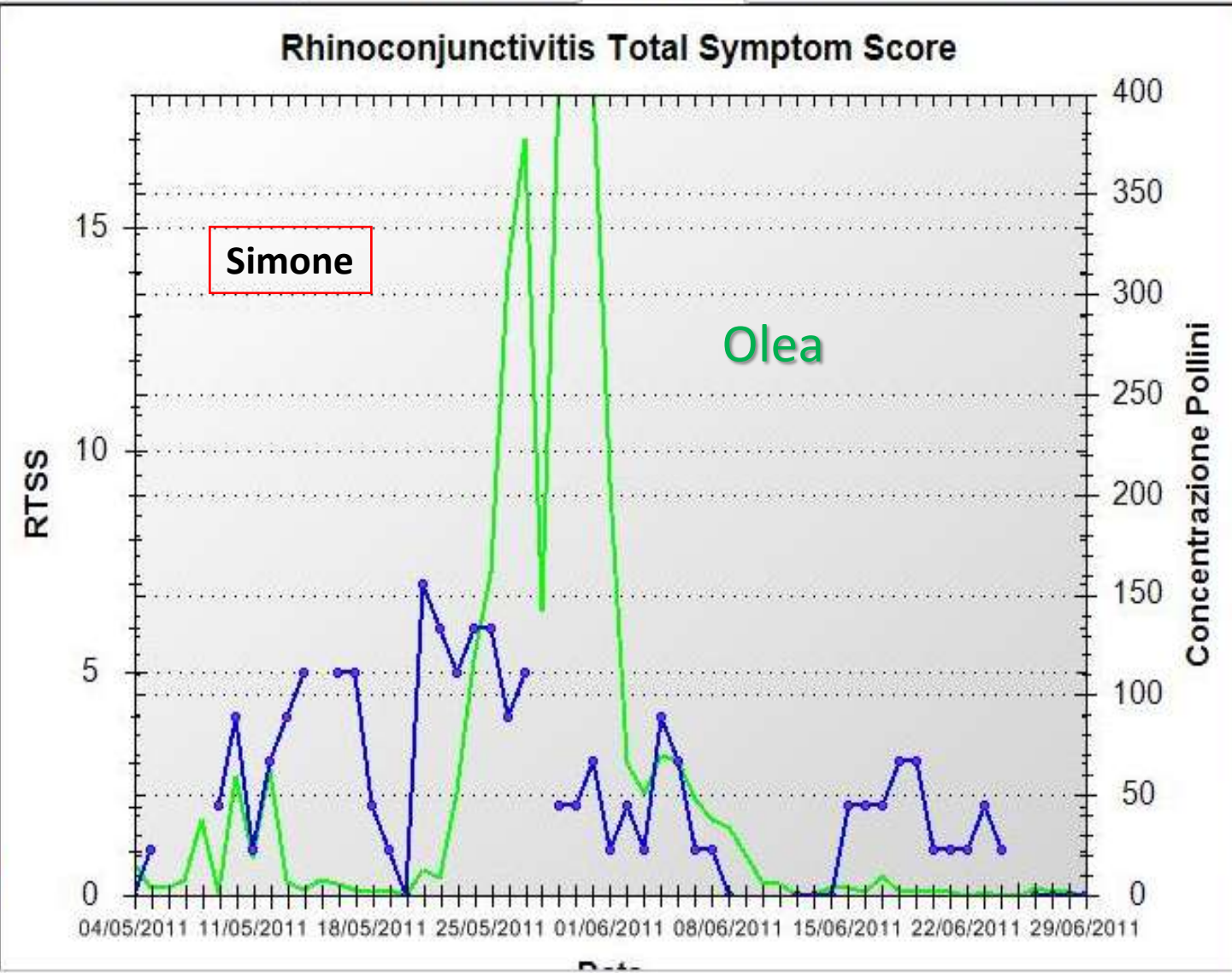
Tipologia curva:

Periodo
 Data inizio:
 Data fine:

Concentrazione pollini
 Comune

Polline

- Cupressaceae/Taxac
- GRAMINAE
- OLEACEAE
- Urticaceae



Paziente selezionato: Simone

Rilevamento: Dal 02/05/2011 al 30/06/2011 (G)

Raw Data Riassunto Diario Farmaci Immunoterapia Effetti collaterali **RCA Score** ASTHMA SCORE Grafico Sintomi

Tipologia curva:

RTSS

Periodo

Data inizio: 02/05/2011

Data fine: 30/06/2011

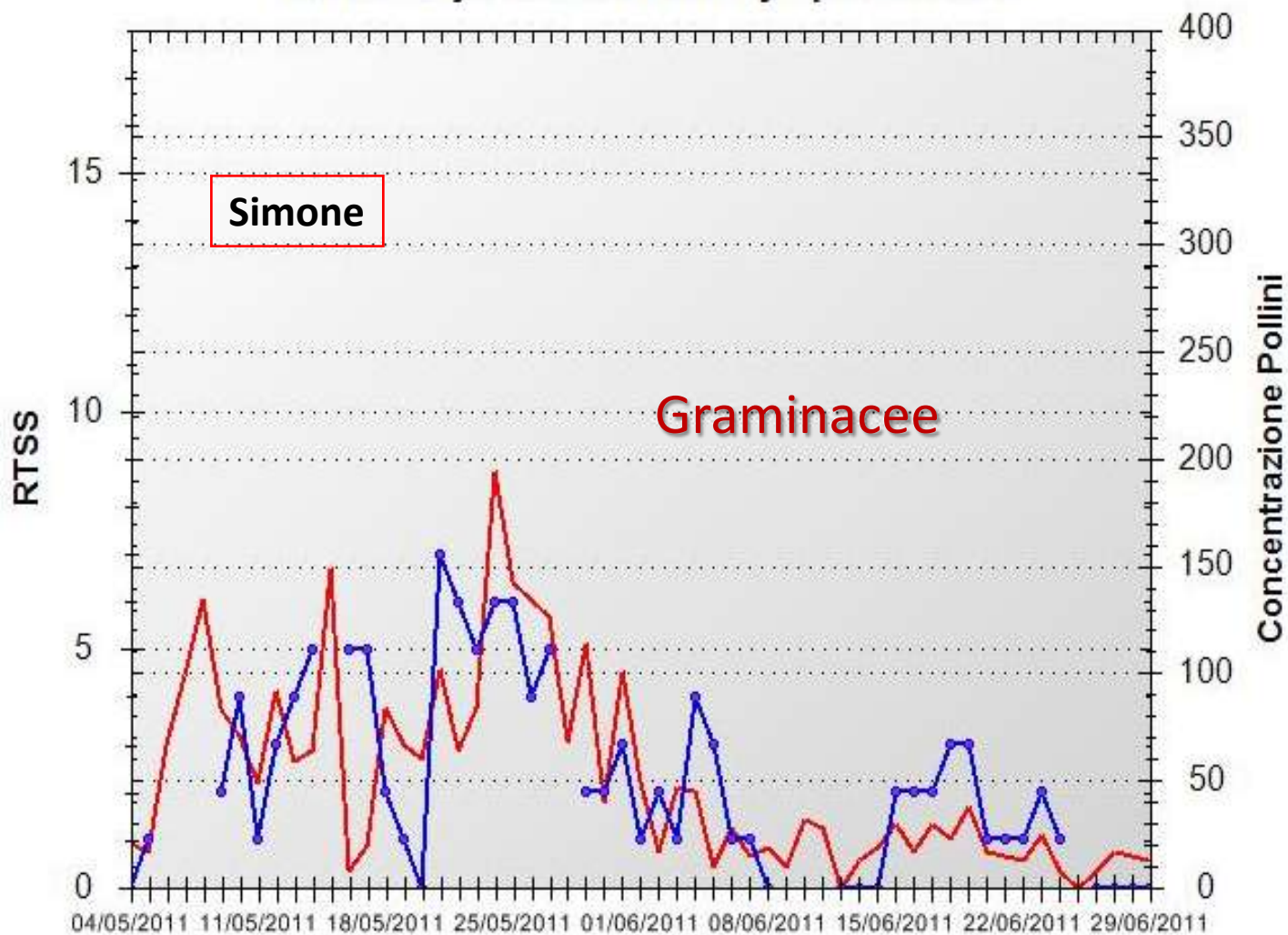
Concentrazione pollini

Comune
Ascoli Piceno

Polline

- Cupressaceae/Taxac
- GRAMINAE
- OLEACEAE
- Urticaceae

Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score





Le C.R.D.

Conseguenze Ragionevolmente Deducibili

- Insomma
 - Secondo Sastre, la CRD riduce le prescrizioni di ITS del 20%
 - l' Anonimo Esperto, con l' Allergy Monitor, ci mette il carico
 - E non abbiamo ancora tenuto conto dell' efficacia
- Le Aziende produttrici ne saranno molto liete
- Fortunatamente, questi interessanti cambiamenti non sono stati codificati dalle LG
 - ad esempio le BTS 2012 per l' asma e le LG ARIA 2010 per la rinite non ne fanno il minimo cenno, ma proprio nulla
 - Pfiuuuuuu !!!

L'ignoranza è temporanea la stupidità è per sempre

19 Febbraio 2004, San Corrado

- Gaia effettua un accesso presso il nostro day hospital per effettuare un Test di Provocazione Orale in aperto con sogliola (che è il pesce che ha mangiato abitualmente in passato e che le ha causato i sintomi)
 - Infatti la bimba presenta vomito (senza altri segni o sintomi) al massimo entro due ore dall'assunzione di pesce
 - La ricerca delle IgE specifiche nei confronti del pesce, effettuata mediante esecuzione di prick tests con estratti commerciali, è sempre risultata negativa
 - In data odierna prick test con sogliola cruda e cotta = negativi
- Si inizia dunque TPO con la sogliola cotta. Gaia ne ingerisce circa 30-40 grammi e poi non ne desidera più. Tuttavia, precisano i genitori, la quantità ingerita è stata sufficiente in altre occasioni a scatenare il vomito entro le due ore dall'inizio dell'assunzione
 - Dopo circa 2 ore e mezza Gaia presenta vomito e sudorazione
- **Si propone ai genitori di somministrare a Gaia nuovamente il pesce in forma "nascosta" a domicilio**
 - Inoltre si programma per il prossimo futuro un test allergologico diverso da quelli attuati finora, e cioè l' **Atopy Patch Test**

Otto anni dopo

Come si cambia

doi: 10.1111/j.1365-2222.2012.04027.x

Clinical & Experimental Allergy

ORIGINAL ARTICLE Clinical Allergy

© 2012 Blackwell

A multicentre retrospective study of 66 Italian children with food protein-induced enterocolitis syndrome: different management for different phenotypes

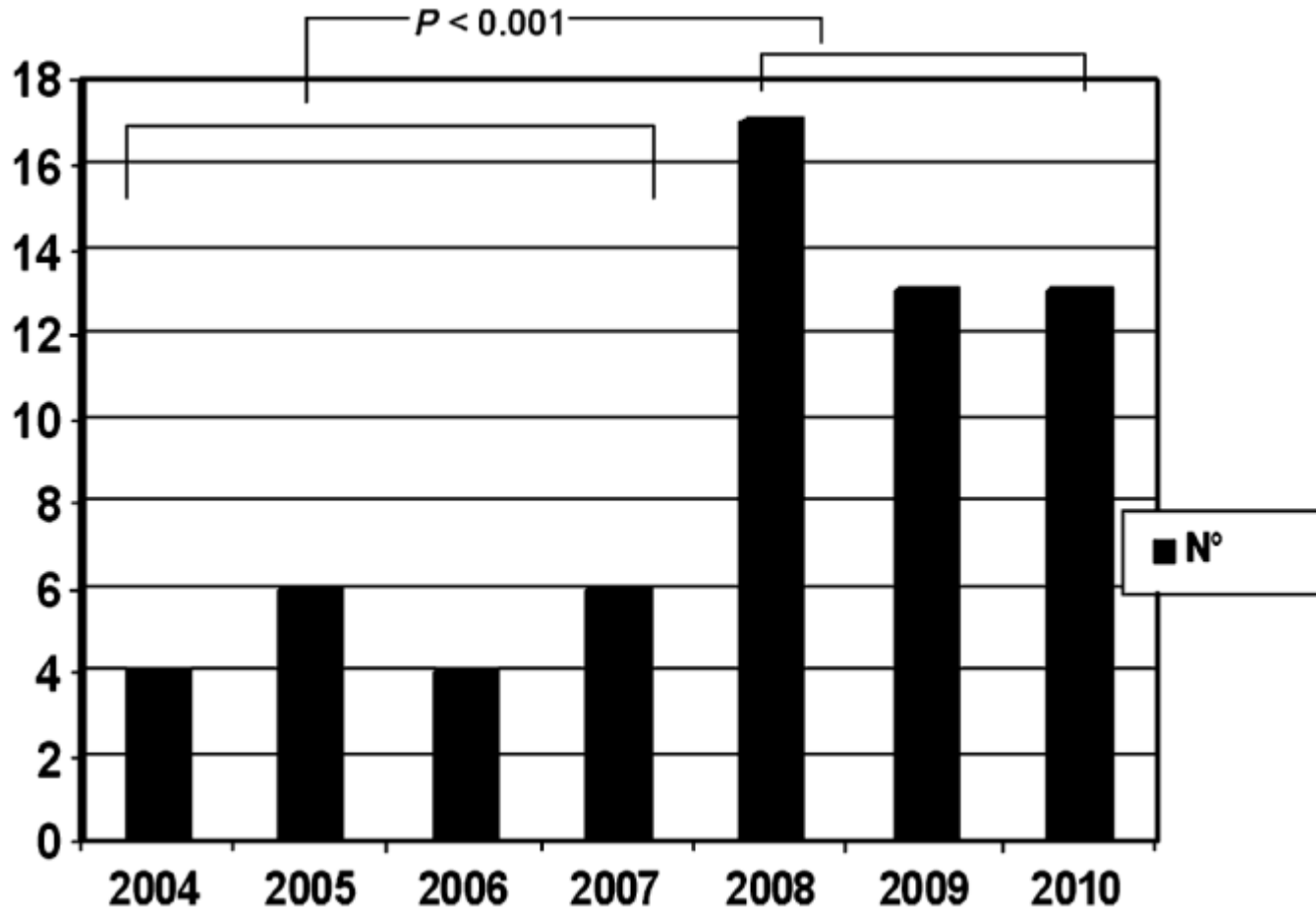
S. Miceli Sopo¹, V. Giorgio¹, I. Dello Iacono², E. Novembre³, F. Mori³ and R. Onesimo¹





Mutamento ? - 1

Miceli Sopo et al, CEA 2012



Mutamento ? - 2

Salerno, Dicembre 2012

- Da Gennaio 2013, 4 segnalazioni di SEA (1 da LV, 2 da uovo, 1 da pesce) da parte di pediatri di famiglia





Diagnostic criteria of FPIES

Miceli Sopo et al, Expert Review in Immunology, in press

Powell, 1986 [2]	Leonard et al, 2012 [1]	Miceli Sopo et al, 2013
Age younger than 9 months at initial presentation (reaction)	Less than 9 months of age at initial diagnosis	Less than 2 years of age at first presentation (it is a frequent feature but it's not mandatory)
Exposure to the incriminated food elicited repetitive vomiting and/or diarrhea within 4 hours without any other cause for the symptoms	Repeated exposure to causative food elicits gastrointestinal symptoms without alternative cause	Exposure to the incriminated food elicited within 2-4 hours repetitive and important vomiting, pallor, hyporeactivity, lethargy. Diarrhoea may be present, much less frequently and later. The symptoms last a few hours, usually less than 6
Symptoms limited to the gastrointestinal tract	Absence of symptoms that may suggest an IgE-mediated reaction	Absence of symptoms that may suggest an IgE-mediated reaction
Avoidance of the offending protein from the diet resulted in resolution of symptoms	Removal of causative food results in resolution of symptoms	Avoidance of the offending protein from the diet resulted in resolution of symptoms
A standardized food challenge or isolated re-exposure elicited the typical symptoms	Re-exposure or oral food challenge elicits typical symptoms within 4 h	Re-exposure or oral food challenge elicits typical symptoms within 2-4 h. Two typical episodes are needed to deliver the definitive diagnosis

RISEA

Registro
Italiano della
Sindrome dell'
Enterocolite
Allergica

Progetto RISEA



Sotto l'egida
dell'Associazione Pediatri
Allergologi (APAL)

Elenco delle segnalazioni

Documenti RISEA

Tutti i documenti che ti servono il progetto RISEA

Progetto RISEA: lettera di presentazione

Consenso Informato

Lettera di adesione

Suggerimenti dietetici (JACI 2005)

RISEA

Registro Italiano della Sindrome della Enterocolite Allergica.

Archivio generale

L'archivio di tutti i casi segnalati. Per visualizzare un caso esistente, clicca sul nome del paziente. Per cancellare un caso inserito erroneamente clicca sul bottone "Elimina"

stato	medico	paziente	data inserimento	azione
-------	--------	----------	------------------	--------



La Vit D (+ la E) per la DA Iraniana

Javanbakht et al, J Dermatolog Treat 2011.

- 52 atopic dermatitis patients (**13-45 years old**) were included in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. They were randomly divided into four groups and treated for 60 days
 - group P, solo placebo
 - group D, vitamin D
 - group E, vitamin E
 - and group DE vitamin D plus vitamin E
- At baseline, the plasma level of vitamin E was no lower than the deficient level (< 5 mg/ml) in any of the patients. The prevalence of vitamin D deficiency was 72.7%, 91.7%, 81.8% and 100% in groups P, D, E and DE, respectively.
- Forty-five of 52 patients completed the 60-day trial (ndr: 87% dei randomizzati)
- SCORAD was reduced after 60 days in groups D, E and DE by 34.8%, 35.7% and 64.3%, respectively ($p = 0.004$)



La Vit D (senza la E) per la DA Iraniana

Amestejani M, J Drugs Dermatol 2012

testo integrale per me irreperibile

- Sixty AD patients were included in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial study
- They were randomly divided into two groups and treated for 60 days: group vitamin D (n=30), and placebo group (n=30).
- According to SCORAD value index in the vitamin D group showed significant improvement in patients with mild, moderate and severe AD ($P < 0.05$) and in patients who the intake placebo, this improvement didn't showed ($P > 0.05$)



La Vit D per la DA lieve e Bostoniana

Sidbury et al, Br J Dermatol 2008

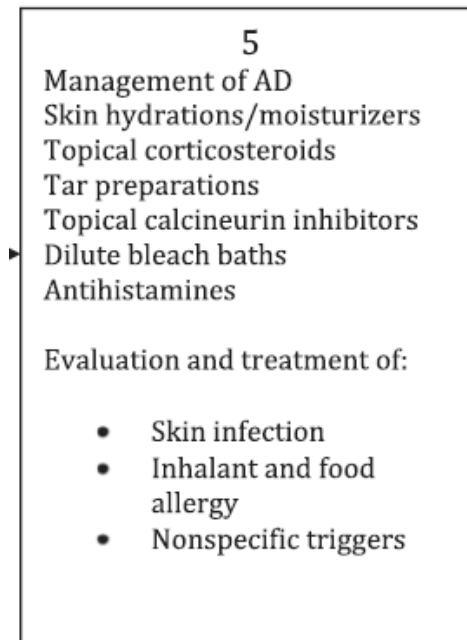
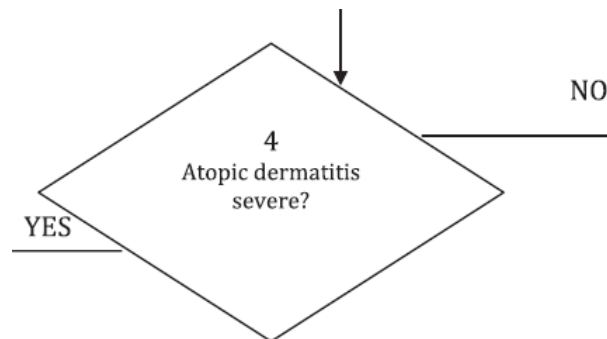
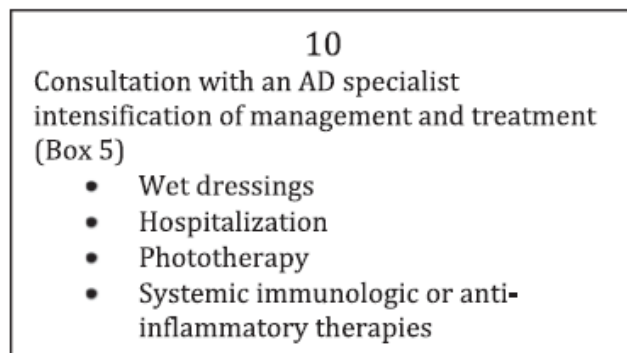
- We enrolled 11 subjects, with a median age of 7 years (range 2–13)
 - Ten of the 11 subjects had mild AD, with Eczema Area and Severity Index (EASI) scores ranging from 10 to 18
- The hospital pharmacy randomly assigned subjects to take ergocalciferol 1000 IU or an identical-looking placebo once daily for 1 month
- IGA score improved by 1 IGA category in four (80%) of five subjects on vitamin D vs. one (17%) of six on placebo ($P = 0.04$)

Atopic dermatitis: A practice parameter update 2012 (AAAAI-ACAAI-JCAAI) - 1

David Bernstein et al, JACI 2013

Vitamin D. Summary Statement 29

- Patients with AD might benefit from supplementation with vitamin D, particularly if they have a documented low level or low vitamin D intake. (B)
- Però, nella flow chart la Vitamina D non è riportata
 - Le TAR preparations sì e persino gli antiistaminici



Segnalatomi da Tiziana Maiello



Position Paper ESPGHAN sulla Vit. D

Christian Braegger et al, JPGN 2013

CONCLUSIONS

- Vitamin D plays a key role in calcium and phosphate metabolism and is essential for bone health in infants, children and adolescents
- There is **insufficient evidence** from interventional studies **to support vitamin D supplementation** for other health benefits in infants, children and adolescents



E anche a casa nostra - 1

Katia Cuppari et al, Commissione SIAIP Asma
RIAP Marzo 2012

- In conclusione, **occorrono ulteriori studi** pediatrici al fine di valutare la possibilità di utilizzo della Vitamina D nel trattamento dell'asma e delle malattie allergiche



E anche a casa nostra - 2

Peroni – Bonomo – Casarotto – Boner – Piacentini
Italian Journal of Pediatrics 2012

- There are two conflicting hypotheses linking vitamin D to an increasing incidence of asthma and allergic diseases, according to the so-called "**paradox of vitamin D**"
 - Both an **excess** (resulting from supplementation) and a **deficiency** (due to low solar exposure and the inability to compensate with diet) of vitamin D have been associated with an increased risk of asthma and allergies in Western countries
- Further studies are necessary to clarify the role of vitamin D in the induction of immune tolerance and the subsequent risk of developing allergic diseases
- We suggest that further studies on the role of these substances are necessary before any conclusions can be drawn **on a clinical level**

I 10 Cambiamenti

- I miei personalissimi mutamenti gestionali nell' ultimo decennio si sono verificati pressocchè tutti nel campo della Allergia Alimentare
- Molti sono privi di domiciliazione nei documenti di indirizzo (gli "off label"), quelli verdi l' hanno e sono considerabili in label
 1. I TPO più audaci
 2. La diagnosi di Anafilassi più conservativa
 3. I cut off (un po' meno)
 4. La CRD (quando saranno stilate LG ad hoc)
 5. La DOPA
 6. Gli AIDs
 7. Il divezzamento con ciò che si desidera dai 4 mesi di vita
 8. La dieta libera nella DA
 9. La diagnosi di SEA
 10. La vitamina D nella DA e nell' Asma (ancora no, forse più in là)

Omnia mutantur, nihil interit



- In verità, di novità vere non vi ho saputo dire
 - Mi spiace
- Ciò di cui abbiamo detto paiono più che altro perfezionamenti del passato o puri ritorni ad esso
 - Almeno quelli più applicabili ora, anche se sono off label
- Quindi il titolo assegnatomi si è rivelato giustissimo

Come si cambia per non morire



Poi, pensando e ripensando

- Mi son detto: “Perché no ? Io lo dico, tanto un po’ strano mi sa che sono ritenuto”
- Insomma, il cambiamento “allergologico” più rilevante di cui posso dirvi non è stato pubblicato
 - E non è stato recepito dalle LG
- Quello che ha inciso di più nei miei comportamenti professionali è stato, all’ inizio del 3° millennio, il miracoloso instaurarsi di una rete di rapporti amicali
 - Non cito nessuno, ognuno di loro sa di essere nel mio cuore e che vi rimarrà per sempre

*Tutti i pensieri intelligenti sono
già stati pensati
Occorre soltanto tentare di
ripensarli*



Johann Wolfgang Goethe