



UNIVERSITÀ DI PISA

Scuola di Medicina

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Tesi di Laurea Magistrale

**Fenotipo ed endotipo del paziente con reazioni  
anafilattiche al mezzo di contrasto iodato**

Relatore:

**Ilaria Puxeddu**

Candidato:

**Chiara Dallai**

Anno Accademico 2024/2025

*Al Dr. Engola ed Eloise,  
per la dedizione silenziosa e  
l'amore per chi è dimenticato.  
Siete un dono prezioso*

## RIASSUNTO

Le reazioni di ipersensibilità (HR) ai mezzi di contrasto iodati (MdC) rappresentano una sfida nella gestione dei pazienti spesso sottoposti a procedure diagnostiche, in particolare dei pazienti oncologici che necessitano di frequenti indagini strumentali con MdC iodato durante il follow-up di malattia. Lo sviluppo di reazioni avverse a MdC includono le reazioni di HR immediate (IHR) che, a seconda della gravità della reazione, possono presentarsi come reazioni anafilattiche gravi fino allo shock anafilattico. La gestione del paziente che ha presentato una HR a MdC iodato spesso risulta difficile e richiede un accurato work-up allergologico. Gli studi epidemiologici dimostrano che la maggior parte delle HR ai MdC iodati sono IHR, spesso non-IgE-mediate, ma causate da degranolazione mastocitaria mediante attivazione dei recettori MRGPRX2 espressi sulla membrana cellulare. Secondo la recente classificazione WAO, queste reazioni sono frequentemente IHR non anafilattiche (Grado 1-2), e solo in minor misura, anafilattiche (Grado 3-5).

Lo scopo del nostro studio è stato quello di caratterizzare il fenotipo e l'endotipo dei pazienti con HR ai MdC iodati, inquadrare il tipo di HR, con particolare attenzione verso le IHR, e valutare l'utilità del work-up allergologico nella gestione del paziente.

Presso la UO di Immunoallergologia di Pisa (AOUP) sono stati valutati tra Gennaio 2023 e Giugno 2025, 142 pazienti con pregressa HR ai MdC iodati. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a un work-up allergologico che includeva raccolta dei dati demografici e clinici, co-morbidità allergiche e non allergiche e test *in-vivo* (skin prick test e test intradermici) sia per il MdC responsabile della reazione sia per i MdC alternativi. La diagnostica è stata condotta in accordo con le recenti linee guida europee (EAACI). In parallelo alla diagnostica *in-vivo*, i pazienti sono stati sottoposti a valutazione *in-vitro* che includeva il dosaggio dei livelli sierici di IgE-totali e quello della triptasi.

Dei pazienti valutati, 92 (65%) erano maschi e 50 (35%) femmine, con un'età media di 62 anni (range 21-88). La maggior parte dei pazienti proveniva dalla Regione

Toscana (97,9%), principalmente inviati dai medici di medicina generale, specialisti oncologi e in minor misura da altri specialisti; l'87% dei casi provenivano dell'area pisana. Il 30% dei pazienti valutati è risultato atopico, dato sovrapponibile a quello riscontrato nella popolazione generale. Le co-morbidità non allergiche prevalenti erano rappresentate da patologie oncologiche (64%), seguite da malattie cardiovascolari (41%) e gastroenteriche (12%). Secondo la classificazione WAO basata sul timing di insorgenza dei sintomi, le reazioni sono state classificate come IHR nel 73% dei casi e non-immediate (NIHR) nel 27%. Tra le IHR, ovvero quelle su cui si è concentrato il nostro studio, il 65% sono risultate non anafilattiche (Grado 1-2) e il 35% sono rientrate nella classificazione delle reazioni anafilattiche (Grado 3-5). In particolare, dei pazienti con IHR anafilattiche, il 19% ha presentato una IHR di grado severo (Grado 5). Il MdC iodato più frequentemente responsabile delle reazioni è risultato lo Iomeprolo (37%), seguito da Iopromide (26%) e Iopamidolo (11%). Nella nostra casistica, in accordo con i dati di letteratura, il 46% delle IHR si è verificato già alla prima esposizione del MdC iodato, supportando un meccanismo non-IgE-mediato o una precedente sensibilizzazione ad una molecola presente nel MdC iodato. I test cutanei sono risultati positivi in una bassa percentuale delle IHR con prevalenza nel sottogruppo di IHR anafilattiche. Non sono state osservate differenze statisticamente significative nei livelli di triptasi e di IgE totali tra i pazienti con IHR anafilattiche e quelle non anafilattiche. Sulla base dei nostri dati, il work-up allergologico si è confermato uno strumento diagnostico utile per la caratterizzazione dei pazienti con IHR ai MdC iodati e per la pianificazione di una gestione del paziente in sicurezza. Attualmente l'assenza di biomarcatori specifici e realmente discriminanti di gravità di manifestazioni cliniche limita la possibilità di definire con precisione il rischio di sviluppare una reazione di IHR. Questo evidenzia come, ad oggi, la stratificazione del rischio di IHR si basi principalmente su criteri clinici, mentre l'identificazione di nuovi marcatori diagnostici rappresenta una sfida cruciale per il futuro, con l'obiettivo di rendere la gestione dei pazienti con HR ai MdC iodati sempre più personalizzata ed efficace.

## INDICE

<b>1. INTRODUZIONE .....</b>	<b>6</b>
1.1 Anafilassi: aspetti generali .....	6
1.2 Anafilassi: meccanismi patogenetici .....	7
1.3 Anafilassi: trigger più comuni.....	11
1.4 Anafilassi: classificazione e aspetti clinici .....	12
1.5 Anafilassi: diagnosi e dosaggio della triptasi.....	14
1.6 Anafilassi: principi di terapia farmacologica .....	17
1.7 Mezzi di Contrasto .....	19
1.7.1 Aspetti generali.....	19
1.7.2 Struttura, classificazione ed utilizzo nella diagnostica .....	20
1.7.3 Reazioni avverse.....	21
1.7.4 Gestione delle HR ai MdC iodati e ruolo della premedicazione .....	24
<b>2. OBIETTIVO DELLO STUDIO.....</b>	<b>25</b>
<b>3. MATERIALI E METODI.....</b>	<b>26</b>
3.1 Pazienti.....	26
3.2 Work-up allergologico: diagnostica <i>in-vivo</i> .....	27
3.3 Dosaggio delle IgE totali e della triptasi sierica.....	28
3.4 Analisi statistica .....	29
<b>4. RISULTATI.....</b>	<b>30</b>
4.1 Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti con HR a MdC iodato .....	30
4.2 Classificazione della HR a MdC sulla base di tempistica e gravità .....	34
4.3 Premedicazione farmacologica e HR a MdC iodati .....	35
4.4 Work-up allergologico: risultati dei test <i>in-vivo</i> .....	36
4.5 Work-up allergologico: risultati dei test <i>in-vitro</i> .....	37
<b>5.DISCUSSIONE.....</b>	<b>39</b>
<b>6.CONCLUSIONE .....</b>	<b>43</b>
<b>7.BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>44</b>

## 1. INTRODUZIONE

### 1.1 Anafilassi: aspetti generali

L'anafilassi è la forma più grave delle reazioni di ipersensibilità immediata, conseguente alla liberazione da parte di mastociti dei mediatori preformati nei granuli citoplasmatici, con interessamento di più organi ed apparati. Le reazioni anafilattiche possono rappresentare un'emergenza medica acuta a rapida evoluzione con possibile esito infausto per il paziente [1].

In differenti linee guida [2-7] l'anafilassi è considerata una "sindrome clinica potenzialmente letale", visto che non è possibile prevedere la gravità della reazione e la somministrazione di adrenalina può ridurre il rischio di mortalità [8].

L'anafilassi, che può essere causata da numerosi trigger, è caratterizzata da un esordio rapido, coinvolge più organi e può manifestarsi con sintomi e segni eterogenei, interessando contemporaneamente cute, apparato respiratorio, cardiovascolare e gastrointestinale, sebbene non sia necessario che tutti i distretti vengano implicati [9].

Da un punto di vista epidemiologico, la reale incidenza dell'anafilassi non è facile da determinare, date le differenze nei criteri diagnostici e nei sistemi di segnalazione. La revisione di studi condotti in varie regioni del mondo stima un'incidenza variabile tra 50-112 episodi su 100 mila abitanti per anno, con una prevalenza che va da 0,3% a 5,1% [10]. Le nuove reazioni di anafilassi in soggetti che ne hanno presentato almeno una nella loro vita si attestano fra il 26,5% e il 54% [11]. La mortalità è variabile e dipende dal fattore scatenante l'anafilassi stessa: se sostenuta da farmaci, ad esempio, la mortalità va da 0,05 a 0,51 per milione di abitanti l'anno, se determinata da alimenti da 0,03 a 0,32 per milione di abitanti l'anno. Inoltre, esiti più infausti possono essere determinati dalla presenza di comorbidità, dall'età avanzata del paziente e dalla somministrazione tardiva di adrenalina, considerato farmaco salvavita nelle reazioni anafilattiche gravi [1,12]

## 1.2 Anafilassi: meccanismi patogenetici

L'anafilassi è causata da una attivazione massiva di mastociti che determina il rilascio di un'ampia gamma di mediatori pro-infiammatori. Questo processo può essere provocato da meccanismi immunologici, nella maggior parte dei casi mediati dalle IgE (IgE-dipendenti), oppure da meccanismi non immunologici, che includono meccanismi di attivazione diretta delle cellule effettrici (mastociti e basofili) da parte di agenti fisici o chimici.

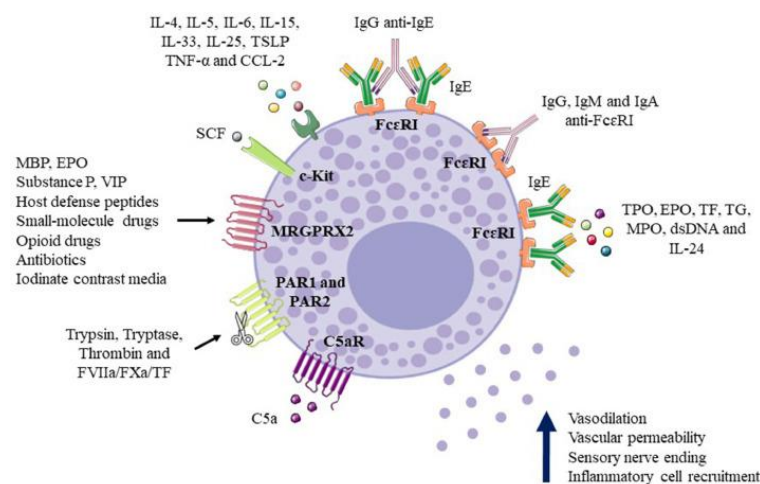
Fra i meccanismi immunologici quello più frequentemente coinvolto è il meccanismo di ipersensibilità di tipo I (IgE-dipendente), che identifica tra i mediatori maggiormente coinvolti istamina, triptasi, chimasasi, carbossipeptidasi. Nel meccanismo IgE-mediato l'allergene si lega alle IgE specifiche, legate a loro volta ai recettori ad alta affinità per le IgE (FcεRI) espressi sulla membrana cellulare di mastociti e basofili con conseguente attivazione della degranulazione cellulare. Oltre al meccanismo IgE-dipendente, esistono anche altri meccanismi di natura immunologica che possono determinare l'anafilassi: tra questi annoveriamo un meccanismo IgG-dipendente, anche se ad oggi non ci sono prove definitive di anafilassi mediata da IgG nell'uomo, ma soltanto in modelli murini. Nei modelli animali le cellule effettrici che sembrano avere maggiore rilevanza sono i basofili circolanti, responsabili del rilascio di mediatori preformati, soprattutto del fattore di attivazione delle piastrine (PAF). Ci sono, inoltre, due ulteriori meccanismi immunologici che possono essere alla base dell'anafilassi: un meccanismo mediato dal sistema del complemento, che attraverso la produzione di anafilotossine C3a e C5a determina l'attivazione di mastociti, basofili e macrofagi, cellule che esprimono sulla loro superficie recettori specifici per il C3a e il C5a, con conseguente rilascio di istamina e di PAF, ed un meccanismo dato dall'attivazione del sistema della coagulazione, con attivazione delle cellule endoteliali e produzione di bradichinina [13,14].

L'anafilassi può essere determinata poi da meccanismi non immunologici, con attivazione diretta di mastociti e basofili da parte di sostanze a carica positiva, quali fluorochinoloni, miorilassanti, oppiacei, vancomicina, FANS, che sono in grado di stimolare direttamente il rilascio di mediatori da parte di cellule effettrici. Fra i

meccanismi non immunologici rientra, inoltre, anche l'attivazione diretta del sistema del complemento senza la formazione di immunocomplessi. Quest'ultimo meccanismo è stato descritto conseguente all'infusione di mezzi di contrasto, emodialisi, infusione di farmaci liposomiali e infusione di altre sostanze, come polietilenglicole e solventi micellari contenenti lipidi anfipatici [8].

Le cellule principalmente coinvolte nell'anafilassi sono i mastociti, cellule ematopoietiche contenenti numerosi granuli citoplasmatici e ampiamente distribuite nei tessuti [15]. I mastociti svolgono un ruolo cruciale nelle reazioni di ipersensibilità immediata, ma possono essere coinvolti in altri numerosi processi fisiopatologici quali infiammazione cronica, rimodellamento tissutale (guarigione di ferite), fibrosi, angiogenesi, modulazione della risposta immunitaria innata e adattativa e alcune malattie su base autoimmune. I mastociti originano da progenitori ematopoietici CD34+ nel midollo osseo. Tali progenitori migrano nel circolo sanguigno in una forma immatura e poi completano la loro maturazione nei tessuti, grazie a uno stimolo dato da fattori di crescita come lo stem cell factor (SCF), che agisce legandosi al recettore tirosin-chinasico c-KIT, espresso sulla membrana cellulare (**Figura 1**). L'espressione di c-KIT è, infatti, fondamentale non solo per lo sviluppo e la sopravvivenza dei mastociti, ma anche per la loro attivazione. Mutazioni attivanti c-KIT sono caratteristiche della mastocitosi e aumentano il rischio di sviluppare anafilassi sia spontanee che indotte da agenti esogeni [8,13].

**Figura 1.** Principali recettori e ligandi dei mastociti



I mastociti si trovano prevalentemente intorno a vasi ematici e nervi e si localizzano in maniera strategica al di sotto delle superfici epiteliali che sono esposte all'ambiente esterno, come vie respiratorie, tratto gastrointestinale e cute.

I mastociti possono essere attivati da stimoli diversi, sia immunologici sia non immunologici. Il meccanismo maggiormente conosciuto è quello immunologico dato dall'attivazione dei mastociti mediante il cross-linking degli antigeni agli anticorpi IgE specifici già fissati al recettore ad alta affinità presente sulla membrana del mastocita (FcεRI); il legame crociato attiva una serie di segnali intracellulari che portano alla degranulazione e alla sintesi di nuovi mediatori. Per quanto riguarda l'attivazione non immunologica i mastociti possono essere attivati in maniera diretta da molecole a carica positiva o attraverso recettori specifici come recettori di trans membrana MAS related GPR family member X2 (MRGPRX2) (**Figura 1**). Questo avviene con diversi farmaci, fra cui annoveriamo alcuni antibiotici (vancomicina e fluorochinoloni), alcuni miorilassanti (rocuronio), alcuni oppiacei (morfina) e i mezzi di contrasto [8,13].

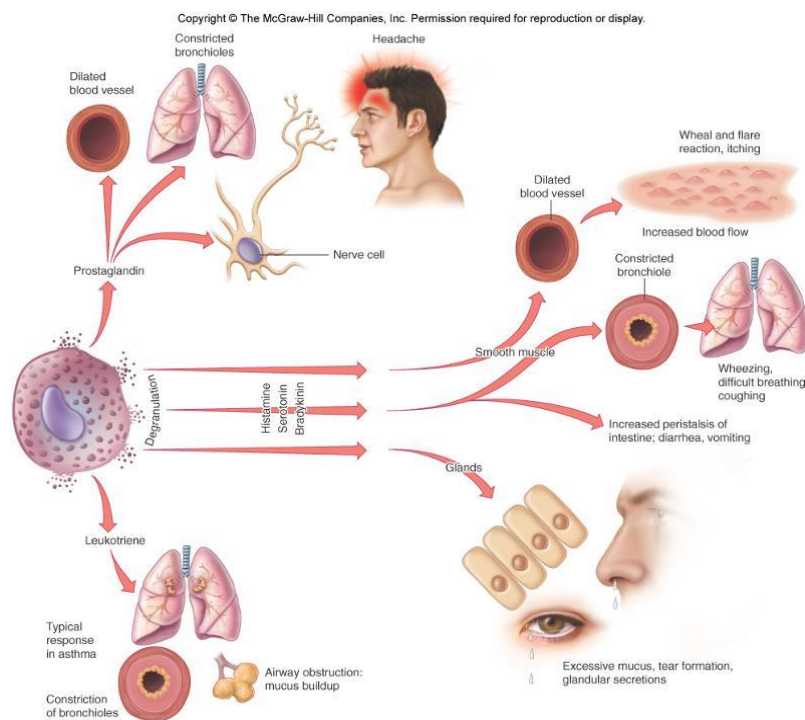
I numerosi granuli che i mastociti contengono nel loro citoplasma sono ricchi di mediatori preformati, quali istamina, proteasi (triptasi, chimasi), eparina e altre molecole bioattive. Quando i mastociti vengono attivati possono rilasciare i mediatori preformati in pochi secondi attraverso il processo di degranulazione e dopo l'attivazione possono sintetizzare ex-novo mediatori lipidici (prostaglandine, leucotrieni, PAF) e rilasciare citochine, chemochine e fattori di crescita [15].

Il mastocita è, quindi, la cellula centrale nell'anafilassi, specialmente nelle forme di anafilassi mediata dalle IgE. L'attivazione dei mastociti in corso di anafilassi è sistemica e simultanea in diversi organi ed apparati e ciò spiega la rapida comparsa di sintomi e segni in distretti diversi (gastrointestinale, respiratorio, cutaneo, cardiovascolare).

Istamina, serotonina e bradichinina hanno diversi effetti a livello della muscolatura liscia dei vasi, della muscolatura liscia bronchiale, delle ghiandole, della muscolatura del tratto gastrointestinale, responsabili soprattutto di stimolare vasodilatazione, aumento della permeabilità vascolare, broncocostrizione e aumento della peristalsi. Le

prostaglandine sono implicate nella broncocostrizione e nella vasodilatazione; hanno, inoltre, un effetto sulle cellule nervose, determinando dolore. I leucotrieni determinano principalmente broncocostrizione e un importante aumento della secrezione mucosa [1] (**Figura 2**). I mediatori rilasciati dai mastociti possono agire a carico del sistema cardio-vascolare determinando ipotensione, tachicardia, cefalea e in alcuni casi sincope. A livello del sistema respiratorio possono provocare broncospasmo, edema laringeo, dispnea, ostruzione nasale e rinorrea. Inoltre, si possono riscontrare a livello di cute e mucose comparsa di prurito, flushing, orticaria e angioedema e a livello del sistema gastrointestinale si possono presentare dolori addominali, nausea, vomito, diarrea.

**Figura 2.** Principali sintomi e segni causati dal rilascio di mediatori del mastocita.



### 1.3 Anafilassi: trigger più comuni

Le cause scatenanti l'anafilassi sono molteplici e variano sia da un punto di vista geografico sia in base all'età, ma sicuramente i trigger più comuni nella popolazione generale sono gli alimenti, i farmaci e le punture di insetti. Gli alimenti sono la causa più comune di anafilassi in età pediatrica e nei giovani adulti, mentre i farmaci e le punture di insetti rappresentano le principali cause di anafilassi negli adulti [1,16]. I trigger più comuni tra gli alimenti sono arachidi, frutta a guscio, crostacei, pesci, latte e uova; fra i farmaci che più comunemente determinano l'anafilassi sono inclusi gli antibiotici beta-lattamici, i FANS e i mezzi di contrasto. I farmaci, inoltre, risultano essere la principale causa di decessi per anafilassi negli adulti [1] (**Figura 3**). Ci sono poi ulteriori trigger che possono scatenare l'anafilassi, come l'esercizio fisico, spesso in combinazione con assunzione di determinati alimenti o farmaci (anafilassi indotta da esercizio fisico), il lattice, che rappresenta una causa importante nei pazienti esposti frequentemente a materiale sanitario e, in una quota minore di pazienti, trasfusioni di sangue e immunoterapie. Se, nonostante indagini diagnostiche accurate, la causa di anafilassi rimane sconosciuta, questa viene definita anafilassi idiopatica [8].

**Figura 3.** Principali fattori responsabili di anafilassi

FOOD	INSECT VENOM	DRUGS
celery	bee and wasp venom	analgesics
cow's milk	fire ants	antibiotics
hen's egg	horse fly	biologics
peach		chemotherapeutics
peanut		contrast media
seeds eg, sesame		proton pump inhibitors
shellfish		
tree nuts		
wheat and buckwheat		

La gravità di una reazione anafilattica non dipende esclusivamente dal fattore scatenante e/o dalla sua dose, ma anche dalla presenza di cofattori, fra cui si possono distinguere cofattori endogeni ed esogeni. Fra i cofattori endogeni rientrano le

patologie che coinvolgono i mastociti (mastocitosi o attivazione mastocitaria), l'asma bronchiale instabile e lo stato ormonale di un individuo (ad esempio nella donna la fase del ciclo mestruale). I fattori esogeni che possono aumentare il rischio di anafilassi comprendono le infezioni, l'esercizio fisico, la privazione del sonno, l'assunzione di farmaci e alcol. I vari cofattori devono essere sempre considerati in anamnesi ed eventualmente rimossi per ridurre il rischio di sviluppare una reazione anafilattica grave [1].

#### **1.4 Anafilassi: classificazione e aspetti clinici**

Nel corso degli anni si sono susseguiti numerosi sistemi di classificazione dell'anafilassi, che sono stati descritti per definire le reazioni sulla base della gravità. Molti di questi sistemi erano volti a classificare le reazioni con riferimento a specifici trigger, come i sistemi di Ring e Messmer (per reazioni a farmaci) o di Muller (per reazioni al veleno di imenotteri) [17]. Questi metodi non sono sempre applicabili a reazioni indotte da trigger diversi rispetto a quelli a cui si riferiscono, in quanto assegnano una maggiore gravità a determinati sintomi, che possono essere, però, più o meno significativi sulla base del fattore scatenante (ad esempio, il vomito assume un peso diverso nelle reazioni da alimenti rispetto a quelle di altri allergeni). Per superare queste limitazioni nella classificazione delle reazioni sistemiche, nel 2010 la World Allergy Organization (WAO) ha creato un nuovo sistema di classificazione per le reazioni sistemiche, originariamente messo a punto per classificare le reazioni sistemiche dovute all'immunoterapia con allergeni, esteso nel 2016 a tutte le reazioni allergiche sistemiche, indipendentemente dai fattori scatenanti. Il documento del 2016 è stato integrato nelle linee guida WAO sull'anafilassi del 2020 [17]. Infine, nel 2024 il Consortium for Food Allergy Research (CoFAR) insieme alla WAO, ha creato un sistema aggiornato per standardizzare le reazioni allergiche sistemiche, utilizzabile soprattutto in contesti di ricerca e raccolta dati e che non sostituisce i criteri WAO del 2020 in ambito clinico e di diagnosi.

L'approccio clinico attuale segue i criteri WAO del 2020, delineati in **Figura 4**.

Nella classificazione WAO del 2020 le reazioni allergiche sistemiche sono suddivise in 5 gradi di severità, proprio in base a quella che è la presentazione clinica. Il grado 1 e il grado 2 comprendono manifestazioni che non sono considerate anafilassi (non anafilattiche), anche se possono sempre evolvere in forme più gravi:

- Grado 1: sintomi e/o segni limitati ad un solo apparato, che possono interessare o la cute (come prurito, arrossamento localizzato, orticaria circoscritta) o le alte vie aeree (come rinorrea, prurito nasale, senza compromissione respiratoria) o ancora le congiuntive.
- Grado 2: sintomi e/o segni che interessano due o più apparati, fra quelli interessati nel grado 1; in aggiunta ci può essere un interessamento del sistema gastrointestinale (con crampi addominali e/o vomito e/o diarrea lieve e isolata).

Le reazioni che rientrano nei criteri clinici di anafilassi sono rappresentate dai gradi 3, 4 e 5, in quanto sono caratterizzate da manifestazioni sistemiche gravi che richiedono intervento immediato:

- Grado 3: almeno uno (o più) sintomi e/o segni fra: lieve broncospasmo, ad esempio tosse, respiro affannoso, mancanza di fiato che risponde al trattamento, crampi addominali, vomito, diarrea, crampi uterini e/o sanguinamento uterino.
- Grado 4: almeno uno (o più) sintomi e/o segni tra: broncospasmo grave che non risponde o peggiora nonostante il trattamento, interessamento delle vie aeree superiori con edema della laringe.
- Grado 5: almeno uno (o più) sintomi e/o segni tra: interessamento vie aeree inferiori e superiori, con insufficienza respiratoria, interessamento cardiovascolare con collasso, ipotensione, perdita di coscienza [1].

La classificazione WAO del 2020 è di fondamentale importanza per riconoscere sin da subito e per valutare la gravità della reazione allergica sistemica, in modo tale da poter agire in maniera rapida e adeguata.

**Figura 4.** Sistema di classificazione delle reazioni allergiche WAO del 2020

(Not anaphylaxis)	ANAPHYLAXIS			
Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Symptom/sign(s) from 1 organ system present	Symptom/sign(s) from $\geq 2$ organ systems listed in grade 1	Any 1 (or more) of the following symptom/signs:	Any 1 (or more) of the following symptom/signs:	Any 1 (or more) of the following symptom/signs:
<b>Cutaneous</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Urticaria and/or erythema-warmth and/or pruritus, other than localized at the injection site</li> <li>And/or</li> <li>• Tingling, or itching of the lips* or</li> <li>• Angioedema (not laryngeal)</li> </ul>		<b>Lower airway</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mild bronchospasm, e.g., cough, wheezing, shortness of breath which responds to treatment</li> </ul>	<b>Lower airway</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Severe bronchospasm e.g., not responding or worsening in spite of treatment</li> </ul>	<b>Lower or upper airway</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Respiratory failure</li> </ul>
Or	And/or	And/or	And/or	And/or
<b>Upper respiratory</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nasal symptoms (e.g., sneezing, rhinorrhea, nasal pruritus, and/or nasal congestion)</li> <li>And/or</li> <li>• Throat-clearing (itchy throat)*</li> <li>And/or</li> <li>• Cough not related to bronchospasm</li> </ul>	<b>Gastrointestinal**</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abdominal cramps and/or</li> <li>• Vomiting/diarrhea that do not meet criteria for anaphylaxis as listed in Table 2.</li> </ul>	<b>Gastrointestinal*</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abdominal cramps and/or</li> <li>• Vomiting/diarrhea</li> </ul>	<b>Upper airway</b> Laryngeal edema with stridor	<b>Cardiovascular</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Collapse/hypotension</li> <li>• Loss of consciousness (vasovagal events excluded)</li> </ul>
Or		And/or		
<b>Conjunctival</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erythema, pruritus, or tearing</li> </ul>		<b>Uterine</b> cramps +/- uterine bleeding		
Or				
<b>Other</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nausea</li> <li>• Metallic taste</li> </ul>				

### 1.5 Anafilassi: diagnosi e dosaggio della triptasi

La diagnosi di anafilassi è essenzialmente clinica e si basa sull'osservazione di sintomi tipici insorti in stretta relazione temporale all'esposizione ad un allergene. Secondo i criteri WAO 2020, l'anafilassi è molto probabile quando viene soddisfatto almeno uno dei seguenti criteri [1]:

1. Esordio acuto di malattia (da pochi minuti a diverse ore) con coinvolgimento della cute, del tessuto mucoso o di entrambi (ad esempio orticaria generalizzata, prurito o

eritema, edema labbra, lingua-uvula) associati ad almeno uno fra: compromissione respiratoria (dispnea, broncospasmo, stridore, ipossiemia), riduzione della pressione arteriosa o segni di ipoperfusione d'organo (ipotonia, sincope, incontinenza), sintomi gastrointestinali gravi (crampi addominali intensi, vomito ripetuto);

2. Esordio acuto di ipotensione, broncospasmo o coinvolgimento laringeo dopo esposizione ad un allergene noto o altamente probabile, anche in assenza di manifestazioni cutanee.

È molto importante notare che le manifestazioni cutanee possono essere assenti nel 10-20% dei pazienti e che la presentazione clinica può coinvolgere all'inizio solo l'apparato respiratorio o cardiovascolare, anche in forme fatali [1].

La triptasi, serin-proteasi neutra con azione vasoattiva e proinfiammatoria [18], è la proteina maggiormente prodotta dai mastociti sia in seguito a stimoli IgE mediati sia non IgE mediati, per cui il suo dosaggio sierico è di grande utilità nella diagnosi di anafilassi e fornisce un solido supporto alla diagnosi clinica. Il dosaggio della triptasi è molto funzionale per la diagnosi di anafilassi, dato che sintomi simili a quelli di una reazione anafilattica possono essere presenti anche nello shock settico, nello shock cardiogeno, nel carcinoide, nel flushing benigno e nella reazione vaso-vagale [19].

Ad oggi in Europa l'unico metodo utilizzato per il dosaggio della triptasi sierica certificato per uso diagnostico è il test fluoroimmunoenzimatico (FEIA) (ImmunoCAP Tryptase di Thermo Fisher/Phadia, Uppsala, Svezia). Negli ultimi anni la soglia superiore del valore di riferimento indicato per il test FEIA è stata ridotta più volte, partendo da un valore iniziale di 15 µg/L, per poi passare a 13,5 µg/L e, infine, raggiungere un valore di 11,4 µg/L. Alcuni autori raccomandano di considerare con cautela l'intervallo dei valori di triptasi tra 8 e 10 µg/L e di eseguire anche in questi casi ulteriori esami per escludere o confermare una eventuale mastocitosi, dato che gravi reazioni anafilattiche possono avvenire in pazienti con mastocitosi anche con valori di triptasi basale al di sotto di 11,4 µg/L [19]. Minime variazioni della concentrazione della triptasi possono essere indicative per la presenza di un evento anafilattico, anche se con valori che rientrano nella soglia di normalità [20].

Il dosaggio della triptasi è indicato nelle seguenti condizioni [1,21,22]:

- Nel sospetto di anafilassi da farmaci, alimenti e punture di insetto;
- Nel sospetto di morte per anafilassi (valutazione post-mortem);
- Nel sospetto di mastocitosi e nelle sindromi da attivazione dei mastociti

Nell'anafilassi la triptasi ha la seguente cinetica: circa 5-30 minuti dopo l'evento i valori sierici iniziano a salire, raggiungono il picco dopo 1-3 ore ed entro 16-24 ore dal termine dell'evento ritornano al valore basale.

Anche in pazienti con valori di picco  $>100 \mu\text{g/l}$ , la triptasi ritorna a valori basali entro 24 ore [20]. Da studi diversi di vari autori [23,24,25] si è arrivati alla conclusione che l'aumento singolo del valore basale della triptasi è più sensibile rispetto al valore assoluto: infatti, i valori basali di un individuo restano stabili nel tempo. Valent et al [26] riportano che valori superiori al 120% rispetto al valore basale sono da considerarsi significativi per un evento anafilattico, relativizzando, così, il concetto di valore di riferimento della triptasi. Il problema si pone, comunque, in quelle circostanze in cui è necessaria una diagnosi rapida per i pazienti che afferiscono al Pronto Soccorso e per cui non si ha a disposizione un precedente valore basale della triptasi: nello studio di Brown et al [25] è stato dimostrato che una variazione di  $2,0 \mu\text{g/l}$  tra due prelievi distanziati di un'ora uno dall'altro abbia una specificità del 91%.

In sintesi, il dosaggio della triptasi e la sua interpretazione in caso di anafilassi richiede la conoscenza dei valori basali individuali e/o la valutazione delle variazioni dinamiche conseguenti all'evento, in quanto anche minimi incrementi in assenza di ulteriori dati potrebbero essere indicativi di anafilassi.

Superata la fase acuta, per individuare l'eventuale trigger e predisporre adeguate strategie di prevenzione, sono fondamentali test allergologici, quali i test cutanei e i test sierologici con dosaggio delle IgE specifiche [27]. Per identificare il trigger, test cutanei e/o sierologici possono essere integrati dal Basophil Activation Test (BAT), che valuta *in-vitro* la degranulazione basofila in risposta all'allergene sospetto: è un

test indicato nei casi in cui test cutanei e sierologici siano discordanti o non disponibili, ma è limitato a centri specializzati [8]. Un altro test che rappresenta uno strumento fondamentale di integrazione per l'identificazione del trigger è il test di provocazione con il potenziale trigger causa della reazione, test *in-vivo* considerato il gold standard della diagnostica allergologica quando i restanti test *in-vivo* ed *in-vitro* non hanno dimostrato una relazione causa-effetto tra il potenziale trigger e lo sviluppo della reazione [2,8].

### **1.6 Anafilassi: principi di terapia farmacologica**

Dato che l'anafilassi è una reazione di ipersensibilità sistemica potenzialmente fatale, questa richiede identificazione e trattamento immediati. La gestione acuta dell'anafilassi prevede sia una autogestione da parte del paziente con anamnesi nota di anafilassi, sia un intervento medico mirato alla valutazione del paziente e alla somministrazione di adrenalina, sulla base della severità dei sintomi e segni. Le manovre immediate prevedono di:

1. Rimuovere, se possibile, l'agente scatenante;
2. Valutare le vie aeree, la respirazione, la circolazione, lo stato di coscienza;
3. Contattare, se la reazione non avviene in una struttura sanitaria, i servizi di emergenza;
4. Somministrazione di adrenalina intramuscolo (a livello del vasto laterale della coscia);
5. Posizionare il paziente in modo adeguato: nella maggior parte dei casi in posizione supina; se è presente distress respiratorio in posizione seduta, se la paziente è in gravidanza in posizione semi-reclinata sul lato sinistro; se incosciente, in posizione di sicurezza laterale [1].

A tutto ciò poi si aggiungono le ulteriori misure che vengono messe in atto o durante il trasporto o nella struttura sanitaria, se necessarie, ad esempio somministrazione di ossigeno, accesso venoso, fluidoterapia nei pazienti con instabilità cardiocircolatoria

ecc. La terapia di prima linea consiste nella somministrazione di adrenalina per via intramuscolare, alla dose di 0,01 mg/kg (fino ad un massimo di 0,5 mg negli adulti), che può essere ripetuta ogni 5-15 minuti se i sintomi persistono [1]. (Figura 5) Sebbene l'adrenalina sia il farmaco di prima linea raccomandato, il suo impiego rimane subottimale [1, 28].

**Figura 5.** Raccomandazioni sul dosaggio di adrenalina nell'anafilassi

0.01 mg/kg of body weight, to a maximum total dose of 0.5 mg - This is equivalent to 0.5 mL of 1 mg/mL (1:1000) epinephrine (adrenaline)	
Infants under 10 kg	0.01 mg/kg = 0.01 mL/kg of 1 mg/mL (1:1000)
Children aged 1-5 years	0.15 mg = 0.15 mL of 1 mg/mL (1:1000)
Children aged 6-12 years	0.3 mg = 0.3ml of 1 mg/mL (1:1000)
Teenagers and adults	0.5 mg = 0.5ml of 1 mg/mL (1:1000)

La via endovenosa viene utilizzata soltanto nei casi refrattari, per il rischio di aritmie gravi [8].

I farmaci di seconda linea, che vengono utilizzati per il controllo dei sintomi, ma che non sostituiscono in alcun modo l'adrenalina, comprendono: beta2-agonisti, efficaci soprattutto per la broncocostrizione, cortisonici, quali idrocortisone o metilprednisolone e.v. per prevenire la fase tardiva dell'anafilassi e antistaminici, efficaci per i sintomi cutanei [8].

Dopo la stabilizzazione, il paziente deve essere tenuto sotto monitoraggio per almeno 4-6 ore (il periodo di tempo varia a seconda della gravità della reazione) per individuare eventuali reazioni bifasiche. Successivamente è necessario avviare il paziente al follow-up specialistico per identificare il trigger, valutare i fattori di rischio e fornire il piano per l'autogestione (inclusa la prescrizione e l'educazione al corretto utilizzo dell'autoiniettore) [17,29].

## 1.7 Mezzi di Contrasto

### 1.7.1 Aspetti generali

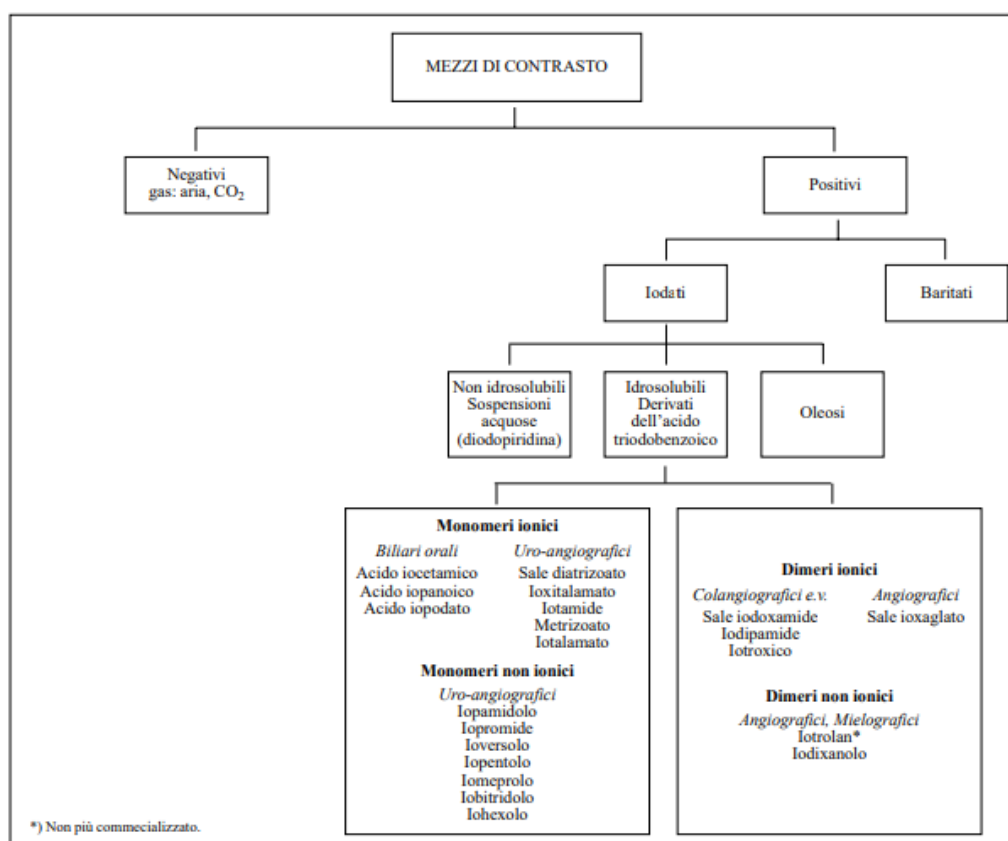
I Mezzi di Contrasto (MdC) sono sostanze la cui introduzione ha rappresentato un progresso fondamentale nella diagnostica per immagini, in quanto ha reso possibile una visualizzazione più chiara sia di strutture anatomiche sia di processi patologici. Queste sostanze sono in grado di modificare la visibilità radiologica dei tessuti grazie alle loro peculiari proprietà chimico-fisiche, consentendo di ottenere immagini con una definizione diagnostica più accurata [30].

I MdC possono essere classificati secondo diversi criteri: in base al principio fisico dell'indagine in cui vengono impiegati, alla loro composizione chimica, alla via di somministrazione e, infine, in base al contesto clinico di utilizzo [30,31]. In primo luogo, sulla base del principio fisico, si individuano i mezzi di contrasto utilizzati in radiologia tradizionale e tomografia computerizzata (TC), il cui meccanismo di azione permette di modificare l'assorbimento dei raggi X. Essi si suddividono in MdC positivi, come gli iodati e i baritati, che aumentano la radiopacità grazie alla presenza di elementi ad alto numero atomico, e MdC negativi, costituiti da aria e anidride carbonica, che riducono l'assorbimento creando un effetto di contrasto opposto. **(Figura 6)**. Nella risonanza magnetica, invece, vengono utilizzati agenti paramagnetici, prevalentemente a base di gadolinio o ferro, capaci di alterare la cinetica di rilassamento dei protoni e di migliorare la caratterizzazione dei tessuti. Infine, in ecografia, i MdC sono rappresentati da microbolle di gas stabilizzate da membrane lipidiche o proteiche, capaci di amplificare la riflessione degli ultrasuoni [30].

Se classificati secondo le loro caratteristiche chimiche, si distinguono i composti baritati, principalmente sospensioni di solfato di bario, destinati allo studio del tratto gastro-intestinale, i chelanti del gadolinio, disponibili in varie forme, utilizzati in risonanza magnetica e i MdC iodati. Quest'ultimi, che rappresentano la categoria più utilizzata di MdC, derivano da un anello benzenico tri-iodinato e si differenziano in monomeri e dimeri, ionici e non ionici, ognuno con caratteristiche specifiche. Un

ulteriore criterio di classificazione riguarda la via di somministrazione: alcuni MdC sono destinati a uso enterico, come le sospensioni baritate o le soluzioni iodate diluite, introdotte per via orale o rettale; la maggior parte viene somministrata per via intravascolare, sia endovenosa sia intra-arteriosa, come avviene nelle indagini TC e negli studi angiografici. Altri ancora vengono iniettati direttamente in specifiche cavità o distretti, come nell'artrografia, nella mielografia, nelle indagini urologiche retrograde e nella colangiografia. Infine, se considerati in base al loro impiego clinico, i MdC vengono suddivisi in quelli utilizzati in radiologia convenzionale e TC, quelli impiegati in risonanza magnetica e quelli per ecografia [30,31].

**Figura 6.** Classificazione dei mezzi di contrasto per esami radiografici



### 1.7.2 Struttura, classificazione ed utilizzo nella diagnostica

Tra le diverse tipologie descritte, i MdC iodati occupano un ruolo centrale nella pratica clinica, poiché rappresentano la categoria di MdC più utilizzata in radiologia

convenzionale e, soprattutto, in TC. La loro efficacia è data dalla presenza di atomi di iodio, caratterizzati da un elevato numero atomico, che aumentano, come precisato nel paragrafo 1.7.1, l'assorbimento dei raggi X e migliorano, quindi, la radiopacità dei tessuti [31]. Dal punto di vista strutturale i mezzi di contrasto iodati, derivati da un anello benzenico tri-iodinato, possono trovarsi in forma monomerica o dimerica e sia i monomeri sia i dimeri si distinguono ulteriormente in ionici e non ionici (**Figura 6**). La loro classificazione, infatti, si basa principalmente sulla capacità di dissociarsi in soluzione: i composti ionici (come, ad esempio, diatrizoato e ioxaglato) hanno alta osmolalità, si dissociano in ioni in soluzione e sono associati a un maggior numero di reazioni avverse, quelli non ionici (come iodixanolo e iopramide) hanno, invece, bassa o iso-osmolalità, non si dissociano e presentano una tollerabilità clinica maggiore [32].

L'impiego dei MdC iodati in TC consente una valutazione accurata degli organi parenchimatosi e delle lesioni focali: risultano, infatti, fondamentali in ambito oncologico per la stadiazione, il monitoraggio della risposta terapeutica e l'eventuale identificazione di recidive. Nelle procedure angiografiche, tradizionali o TC-based, i MdC garantiscono una definizione precisa del lume vascolare, permettendo di riconoscere stenosi, occlusioni e aneurismi [33]. In urografia, la loro escrezione renale favorisce la visualizzazione del sistema pielo-caliceale e ureterale, facilitando la diagnosi di patologie ostruttive o litiasiche. Anche in ambito cardiovascolare il loro impiego è essenziale: nella coronarografia e nell'angio-TC coronarica consentono la diagnosi di aterosclerosi, anomalie congenite e la valutazione preoperatoria [32]. Nella radiologia interventistica, infine, guidano procedure terapeutiche come embolizzazioni e posizionamenti di stent [29]. In ciascuno di questi ambiti, la scelta del MdC si basa sul bilanciamento tra qualità diagnostica e sicurezza clinica, privilegiando oggi formulazioni non ioniche a bassa o iso-osmolarità, in grado di garantire ottime prestazioni con minor rischio di reazioni avverse [34].

### **1.7.3 Reazioni avverse**

In termini generali, le reazioni avverse ai MdC iodati, come per i farmaci in generale, sono distinte in reazioni dose-dipendenti (tipo A) e reazioni idiosincratice (tipo B): le

prime sono reazioni prevedibili, legate alle principali proprietà farmacologiche e fisico-chimiche del mezzo di contrasto e comprendono soprattutto la nefropatia da contrasto, le alterazioni tiroidee e, più raramente, effetti neurologici o cardiovascolari [34]; le seconde, o di tipo B, sono, invece, imprevedibili, non dose-dipendenti e rappresentano le reazioni di ipersensibilità.

Le reazioni di ipersensibilità ai MdC iodati, o reazioni di tipo B, si osservano nell'1-3% delle somministrazioni, comprendendo sia reazioni IgE-mediate sia non-IgE-mediate [35] e rappresentano la categoria clinicamente più rilevante, poiché vanno da manifestazioni cutanee lievi fino all'anafilassi; vengono distinte, sulla base del tempo di insorgenza, in immediate (IHR) e non immediate (NIHR) [36]. Secondo il documento di consenso SIRM-SIAAIC del 2020, le IHR ai MdC iodati si osservano nello 0,7-3 % dei pazienti, mentre le reazioni gravi sono molto rare (0,02–0,04% delle procedure endovenose). La mortalità è eccezionale, stimata tra 0,00001% e 0,0003% delle somministrazioni. Le NIHR colpiscono circa lo 0,5–3% dei pazienti esposti [37]. Le reazioni immediate generalmente compaiono entro un'ora dalla somministrazione [34,38], anche se recentemente questo intervallo è esteso fino a sei ore, sottolineando come la definizione non sempre sia netta [36]. Le IHR si manifestano prevalentemente con reazioni cutanee moderate, quali orticaria, prurito, flush seguite da disturbi gastrointestinali, respiratori e, meno frequentemente, cardiovascolari. Sebbene la maggioranza dei casi sia rappresentata da reazioni di lieve e moderata entità, le forme più gravi possono presentarsi con broncospasmo, collasso emodinamico e shock anafilattico [36,37,38]. La frequenza delle reazioni anafilattiche è rara, con una prevalenza stimata di un caso ogni 100 mila somministrazioni [30]. Le NIHR, quasi sempre non-IgE-mediate, invece, insorgono dopo la prima ora, fino a sei giorni dall'esposizione, con prevalenza di rash maculo-papulare ed esantemi cutanei. Le forme gravi, note come severe cutaneous adverse reactions (SCAR), sono molto rare [35,36].

Dal punto di vista patogenetico, solo una minoranza delle IHR è effettivamente IgE-mediata, mentre la maggior parte è sostenuta da meccanismi alternativi, come l'attivazione diretta dei mastociti tramite recettori MRGPRX2 o l'attivazione del

complemento. Le NIHR, invece, sono principalmente mediate da linfociti T, in particolare, gli esantemi maculo-papulari hanno spesso questa patogenesi [37,38]. Questa variabilità clinica e patogenetica deve essere letta alla luce delle differenze strutturali e chimico-fisiche tra i diversi mezzi di contrasto iodati. Come evidenziato nella tabella comparativa (**Figura 7**), i mezzi ionici e ad alta osmolarità, ormai in gran parte abbandonati, sono associati a una maggiore prevalenza di reazioni di ipersensibilità, in alcuni casi superiore al 7%. Al contrario, i composti non ionici, a bassa o iso-osmolarità, oggi più utilizzati, presentano un rischio nettamente più basso, generalmente inferiore al 2%. L'evoluzione verso formulazioni più moderne e sicure ha quindi ridotto in maniera significativa l'incidenza delle reazioni avverse ai mezzi di contrasto, pur non eliminando la possibilità di eventi gravi [39]. Ne consegue, come già specificato in precedenza, che la scelta del mezzo di contrasto deve basarsi sempre sul bilanciamento tra qualità diagnostica e sicurezza clinica. Inoltre, un ulteriore aspetto critico nella gestione clinica è rappresentato dalla cross-reattività tra i diversi MdC iodati. Tale fenomeno, che può interessare fino al 20-75% dei pazienti rende difficile prevedere alternative realmente sicure. Nelle reazioni immediate la reattività tende a essere più circoscritta, mentre nelle forme non immediate è più frequente un'ampia cross-reattività. Studi recenti hanno evidenziato che la sostituzione del mezzo di contrasto riduce significativamente il rischio di recidiva, ma la condivisione di determinate catene laterali resta un fattore predittivo di nuova reazione [40].

**Figura 7.** Caratteristiche e prevalenza delle reazioni di ipersensibilità nei diversi mezzi di contrasto iodati

ICM name	Structural and chemical properties			HSR rate (%)
	Ionic/non-ionic	Monomer/dimer	Osmolarity	
Iobitridol	Non-ionic	Monomeric	Low-osmolar	0-3.6 (37)
Iohexol	Non-ionic	Monomeric	Low-osmolar	0-1.6 (19, 94)
Iomeprol	Non-ionic	Monomeric	Low-osmolar	0-1.6 (19, 94)
Iopamidol	Non-ionic	Monomeric	Low-osmolar	0-2.3 (19, 94)
Iopromide	Non-ionic	Monomeric	Low-osmolar	0-1.0 (94)
Ioversol	Non-ionic	Monomeric	Low-osmolar	0-1.0
Ioxilan	Non-ionic	Monomeric	Low-osmolar	0-1.4 (22)
Iopentol	Non-ionic	Monomeric	Low-osmolar	0-1.7 (95)
Iodixanol	Non-ionic	Dimeric	Iso-osmolar	0-2.1 (37)
Iotrolan	Non-ionic	Dimeric	Iso-osmolar	0-16.4 (96)
Ioxaglate	Ionic	Dimeric	Low-osmolar	0-9.5 (97)
Iothalamate	Ionic	Monomeric	High-osmolar	0-5.1 (21)
Ioxithalamate	Ionic	Monomeric	High-osmolar	Uncertain
Diatrizoate	Ionic	Monomeric	High-osmolar	0-7.0 (21)
Metrizoate	Ionic	Monomeric	High-osmolar	0-9.5 (98)
Iopanoic acid	Ionic	Monomeric	High-osmolar	Uncertain
Iotroxic acid	Ionic	Monomeric	High-osmolar	Uncertain

#### **1.7.4 Gestione delle HR ai MdC iodati e ruolo della premedicazione**

La gestione dei pazienti con reazioni di ipersensibilità ai MdC iodati è complessa e richiede un approccio personalizzato e multidisciplinare. Rappresenta, infatti, una sfida clinica, soprattutto nei pazienti con anamnesi positiva per reazioni precedenti. In questi casi, le strategie comunemente adottate comprendono sia la premedicazione farmacologica con corticosteroidi e antistaminici, sia la sostituzione del MdC responsabile con un MdC alternativo. Tuttavia, l'efficacia reale della premedicazione rimane oggetto di controversia. Studi osservazionali suggeriscono che la premedicazione possa ridurre la frequenza di reazioni ripetute, ma non è in grado di prevenirle completamente, con un rischio di *breakthrough reactions* (ovvero quelle che si verificano nonostante la premedicazione) stimato tra il 5 e il 40% [41,42].

Le linee guida internazionali mostrano una certa eterogeneità: l'American College of Radiology (ACR) raccomanda la premedicazione nei pazienti con precedente HR, mentre la European Society of Urogenital Radiology (ESUR) predilige soprattutto il cambio del MdC [41]. Inoltre, il documento di Consenso SIRM-SIAAIC [37] sottolinea come l'efficacia della premedicazione non sia sostenuta da robuste evidenze e vada considerata una misura empirica, utile solo in situazioni selezionate o in assenza di alternative diagnostiche. Viene evidenziato, in particolare, che non si deve fare affidamento esclusivo sulla premedicazione, ma piuttosto delineare un percorso diagnostico-terapeutico specifico, comprendente la valutazione allergologica e l'identificazione di un MdC alternativo sicuro [37].

## **2. OBIETTIVO DELLO STUDIO**

Lo scopo dello studio è quello di caratterizzare il fenotipo e l'endotipo dei pazienti con HR a MdC iodati, in particolare dei pazienti con IHR, valutando possibili differenze tra le reazioni anafilattiche e quelle non anafilattiche. Ulteriore scopo dello studio è stato quello di valutare l'utilità del work-up allergologico nella diagnosi delle IHR a MdC iodato e nella gestione del paziente in previsione di successive indagini diagnostico-terapeutiche che richiedano l'utilizzo di MdC iodati.

### 3. MATERIALI E METODI

#### 3.1 Pazienti

Nell'UO di Immunoallergologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana (AOUP) sono stati valutati, tra Gennaio 2023 e Giugno 2025, 142 pazienti inviati da medici di medicina generale e specialisti per HR in seguito alla somministrazione di MdC iodato. Tutti i pazienti, in occasione della prima visita allergologica, sono stati sottoposti ad un accurato work-up allergologico strutturato secondo le linee guida EAACI [43].

La valutazione allergologica è stata effettuata ad almeno quattro settimane dalla comparsa della HR al MdC iodato, al fine di ridurre il rischio di falsi negativi nei test cutanei e di garantire l'affidabilità diagnostica. Per ciascun paziente è stata raccolta una dettagliata anamnesi clinica, comprensiva di dati demografici e della storia medica pregressa, con particolare attenzione alla presenza di patologie allergiche (rinite, congiuntivite, asma bronchiale, allergie alimentari, allergia al latte e dermatite atopica) o di precedenti reazioni avverse a farmaci (antibiotici, FANS, chemioterapici, anestetici). Sono stati, inoltre, indagati eventuali HR ad altri MdC, quali i MdC paramagnetici. Durante il percorso diagnostico sono state raccolte informazioni dettagliate sulle caratteristiche cliniche delle reazioni, con particolare attenzione al tempo di insorgenza, distinguendo tra le IHR, manifestatesi entro 1-6 ore dalla somministrazione, e NIHR, comparse oltre le 6 ore. La gravità delle manifestazioni cliniche è stata stabilita in accordo con la classificazione WAO del 2020, che distingue 5 gradi di severità della reazione (da grado 1 a grado 5) [1]. In tale contesto, le reazioni di grado 1-2 sono state considerate non anafilattiche, mentre quelle di grado 3-5 sono state categorizzate come anafilattiche, riservando il grado 5 alle forme più gravi (**Figura 4**).

In tutti i pazienti è stato inoltre valutato eventuale premedicazione con cortisone ed antistaminico a cui i pazienti sono stati sottoposti prima dell'indagine diagnostica con MdC iodato [41, 42].

### 3.2 Work-up allergologico: diagnostica *in-vivo*

I test cutanei, Skin Prick Test (SPT) e test di intradermoreazione (IDT), per valutare il possibile meccanismo della HR a MdC iodati sono stati eseguiti a distanza di almeno 5 giorni dalla sospensione di eventuali terapie antistaminiche e di almeno 2 settimane da terapie steroidee, al fine di evitare interferenze farmacologiche che avrebbero potuto ridurre la sensibilità dei test o causare falsi negativi. L'obiettivo principale del work-up allergologico *in-vivo* era quello di identificare un possibile meccanismo IgE-mediato della IHR al MdC somministrato, riconoscere eventuali reazioni crociate con altri MdC iodati e trovare alternative sicure per successive indagini diagnostiche.

Gli SPT sono stati eseguiti utilizzando soluzioni non diluite dei MdC iodati, seguendo le indicazioni del position paper dell'ENEA/EAACI, poiché tale concentrazione è generalmente considerata sicura e non irritante [44]. La scelta della soluzione non diluita è stata guidata dalla necessità di massimizzare la sensibilità del test, mantenendo un rischio minimo di irritazione locale. La soluzione salina sterile è stata impiegata come controllo negativo, mentre una soluzione di istamina a 10 mg/ml è stata utilizzata come controllo positivo, per verificare la reattività cutanea del paziente. Il test è stato considerato positivo in presenza di un pomfo di almeno 3 mm di diametro dopo 20 minuti dall'esecuzione del test. Se gli SPT sono risultati negativi, i pazienti sono stati sottoposti a IDT partendo da diluizioni del MdC 1/1000 fino ad arrivare ad 1/10. Non sono stati utilizzati MdC indiluiti per le IDT poiché risultati essere irritativi. In caso di NIHR sono state effettuate letture ritardate dei test cutanei a 24, 48, 72 e 96 ore dall'esecuzione dei test [45].

Di seguito lo schema dei test *in-vivo* utilizzati nel work-up allergologico per MdC iodati (**Figura 8**).

**Figura 8.** Test *in-vivo* con MdC iodati

<b>IOMERON (Iomeprolo)</b>	<b>Lettura immediata</b>	<b>Lett 24 h</b>	<b>Lett 48 h</b>	<b>Lett 72 h</b>	<b>Lett 96 h</b>
SPT indiluito					
IDT 10 <sup>-3</sup>					
IDT 10 <sup>-2</sup>					
IDT 10 <sup>-1</sup>					

<b>ULTRAVIST (Iopromide)</b>	<b>Lettura immediata</b>	<b>Lett 24 h</b>	<b>Lett 48 h</b>	<b>Lett 72 h</b>	<b>Lett 96 h</b>
SPT indiluito					
IDT 10 <sup>-3</sup>					
IDT 10 <sup>-2</sup>					
IDT 10 <sup>-1</sup>					

<b>VISIPAQUE (Iodixanolo)</b>	<b>Lettura immediata</b>	<b>Lett 24 h</b>	<b>Lett 48 h</b>	<b>Lett 72 h</b>	<b>Lett 96 h</b>
SPT indiluito					
IDT 10 <sup>-3</sup>					
IDT 10 <sup>-2</sup>					
IDT 10 <sup>-1</sup>					

<b>XENETIX (Iobitridolo)</b>	<b>Lettura immediata</b>	<b>Lett 24 h</b>	<b>Lett 48 h</b>	<b>Lett 72 h</b>	<b>Lett 96 h</b>
SPT indiluito					
IDT 10 <sup>-3</sup>					
IDT 10 <sup>-2</sup>					
IDT 10 <sup>-1</sup>					

<b>Iopamiro</b>	<b>Lettura immediata</b>	<b>Lett 24 h</b>	<b>Lett 48 h</b>	<b>Lett 72 h</b>	<b>Lett 96 h</b>
SPT indiluito					
IDT 10 <sup>-3</sup>					
IDT 10 <sup>-2</sup>					
IDT 10 <sup>-1</sup>					

### 3.3 Dosaggio delle IgE totali e della triptasi sierica

Il dosaggio delle IgE totali nel siero dei pazienti è stato eseguito mediante metodo immunoenzimatico (ImmunoCAP, Thermo Fisher Scientific), riconosciuto come tecnica di riferimento per la quantificazione delle IgE sieriche [46], ed è stato utilizzato in accordo alle raccomandazioni EAACI/WAO, come parametro integrativo per la valutazione del profilo atopico dei pazienti [3,47]. Sebbene i livelli di IgE totali non siano specifici né diagnostici per le reazioni a MdC, alcuni studi hanno suggerito una possibile associazione tra aumento dei livelli di IgE totali e un aumento del rischio di sviluppare una IHR a MdC iodato, pur riconoscendo che la sensibilità e la specificità

rimangono limitate [48]. Per tale motivo, nel nostro studio il dosaggio delle IgE totali è stato considerato un dato integrativo, utile per caratterizzare il profilo atopico dei pazienti, ma non sufficiente a diagnosticare le reazioni ai MdC iodati né tantomeno a distinguere all'interno delle IHR quelle di grado 1-2 (non anafilattiche) da quelle di grado 3-5 (anafilattiche).

Il dosaggio della triptasi sierica è stato eseguito, nei campioni disponibili, utilizzando il metodo per il dosaggio della triptasi sierica certificato per uso diagnostico, ovvero il test fluoroenzimatico (FEIA) (ImmunoCAP Tryptase di Thermo Fisher/Phadia, Uppsala, Svezia) [19]. L'aumento significativo dei livelli sierici di triptasi rispetto al basale è considerato un marcatore affidabile di degranolazione mastocitaria. Tuttavia, la sensibilità del test non è assoluta e valori di triptasi sierica nei range di normalità non escludono la diagnosi clinica di anafilassi, soprattutto nei casi con sintomatologia cutanea isolata o con coinvolgimento limitato di altri organi bersaglio [19,20].

### **3.4 Analisi statistica**

I dati demografici e clinici dei pazienti inclusi nello studio sono stati espressi in media e range, le variabili categoriche in percentuale e le variabili quantitative in media e deviazione standard. Per lo studio statistico è stato utilizzato il Software GraphPad ed il programma GraphPadPrism 5 per l'analisi dei dati. I dati relativi alle variabili quantitative riferibili alla triptasi e alle IgE totali sono stati analizzati mediante test T di Student. La probabilità inferiore a 0.05 è stata considerata statisticamente significativa.

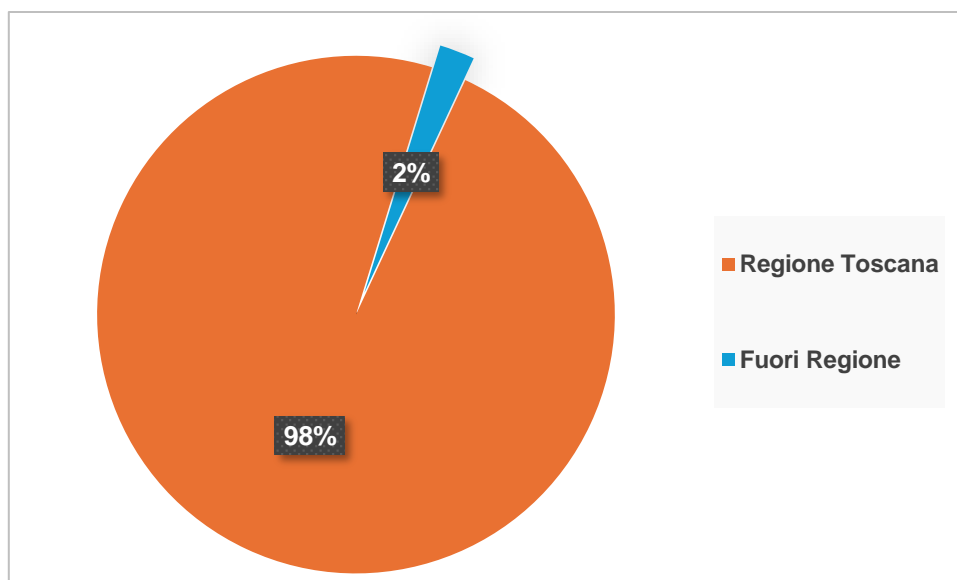
## 4. RISULTATI

### 4.1 Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti con HR a MdC iodato

Dei 142 pazienti valutati nel nostro studio, 92 (65%) erano di sesso maschile e 50 (35%) di sesso femminile. L'età media dei pazienti era di 62 anni (range 21-88), senza differenze statisticamente significative tra il sesso femminile e quello maschile. I pazienti valutati presso la UO di Immunoallergologia di Pisa (AOUP) afferivano per il 97,9% dalla Regione Toscana e per il 2,1% da fuori Regione (**Figura 9**).

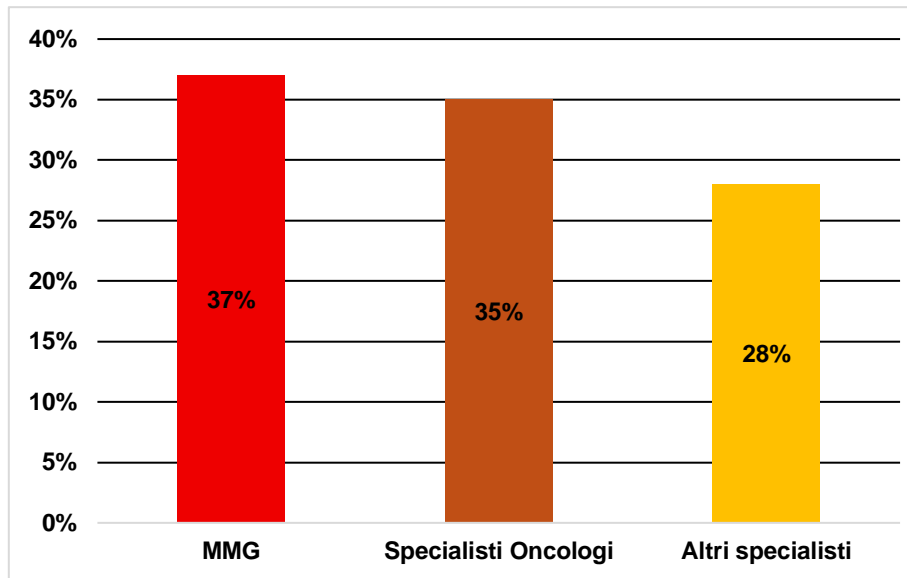
All'interno della Regione Toscana, la provenienza principale è risultata essere quella dell'area Pisana (87%).

**Figura 9.** Provenienza geografica dei pazienti con HR a MdC



In particolare, i pazienti con HR a MdC iodato sono stati inviati dai medici di medicina generale nel 37% dei casi, dagli specialisti oncologi nel 35%, e per la restante dei casi da altre branche specialistiche come riportato in **Figura 10**.

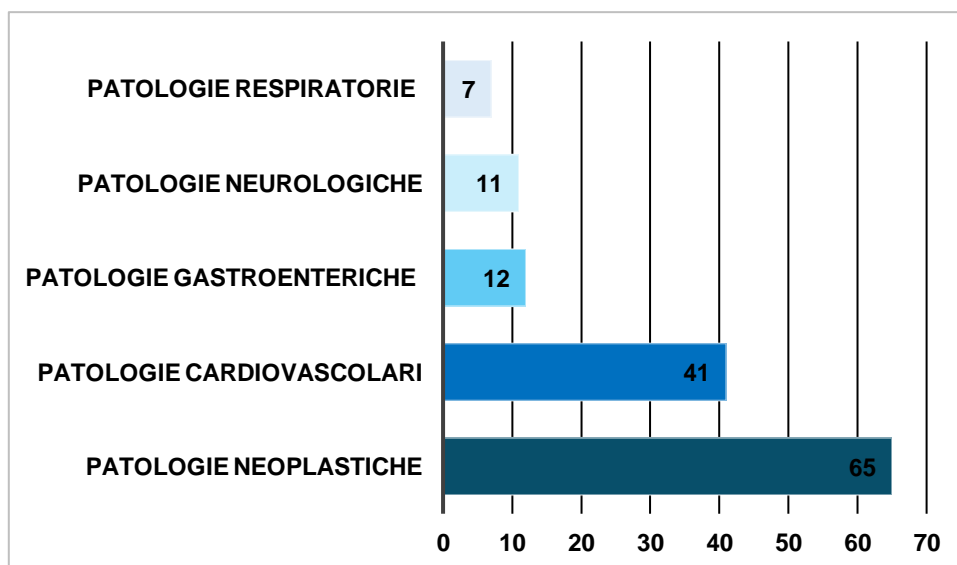
**Figura 10.** Provenienza clinica dei pazienti con HR a MdC iodato



MMG: medici di medicina generale

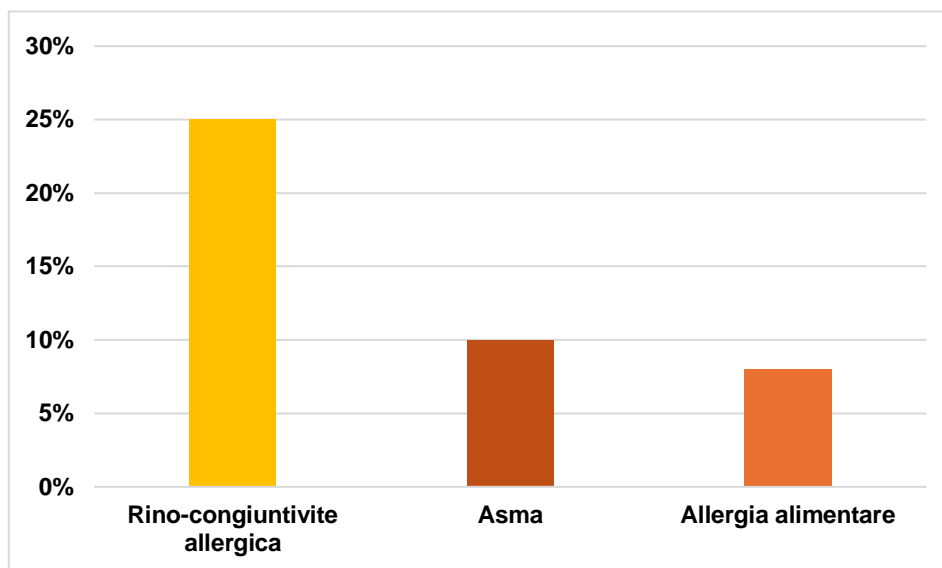
La comorbidità principale riportata dai pazienti con HR a MdC è risultata essere quella neoplastica (65%), seguita da patologie cardiovascolari (41%), gastroenteriche (12%), neurologiche (11%) e respiratorie (7%) (**Figura 11**). L'alta percentuale di pazienti inviati dai medici di medicina generale e dalle oncologie, erano infatti pazienti con HR sottoposti a indagini strumentali con MdC iodato utilizzati per la diagnostica strumentale di patologia neoplastica attuale o pregressa.

**Figura 11.** Comorbidità non allergiche in paziente con HR a MdC iodato



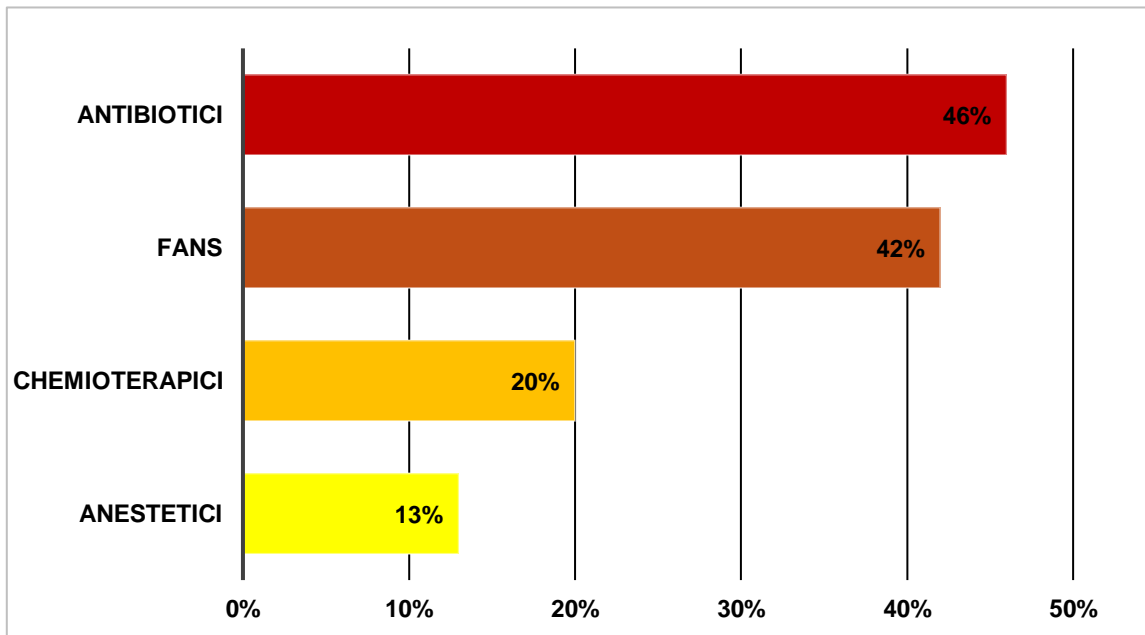
Sulla base della storia clinica dei pazienti e dei risultati del work-up allergologico eseguito presso la UO di Immunoallergologia o precedentemente in altra sede allergologica, il 30% dei pazienti è risultato atopico, dato sovrapponibile a quello riscontrato nella popolazione generale. Tra le patologie atopiche prevalenti, la rinocongiuntivite allergica era presente nel 25% dei casi, seguita dall'asma (10%) e dalle allergie alimentari (8%) (**Figura 12**).

**Figura 12.** Principali patologie allergiche in pazienti con HR a MdC iodato



Vista la possibilità che condizioni onco-ematologiche, quali la mastocitosi, possano causare una HR a MdC iodati o renderla più severa quando presente, abbiamo valutato i livelli di triptasi sierica nella nostra casistica a livello basale, al fine di identificare possibili pazienti con aumentati livelli di triptasi. Dei 142 pazienti valutati, 3 pazienti presentavano livelli aumentati di triptasi sierica: 1 paziente a cui era stata già formulata la diagnosi di mastocitosi presso la UO di Ematologia della AOUP e 2 pazienti con diagnosi di attivazione mastocitaria. Abbiamo inoltre valutato, tra le comorbidità, pregresse HR a farmaci. Il 42% di questi pazienti ha riportato una pregressa HR a farmaci, in particolare, nel 46% dei casi ad antibiotici, nel 42% a FANS, seguiti da chemioterapici ed anestetici (**Figura 13**).

**Figura 13.** Farmaci responsabili di pregresse HR a farmaci

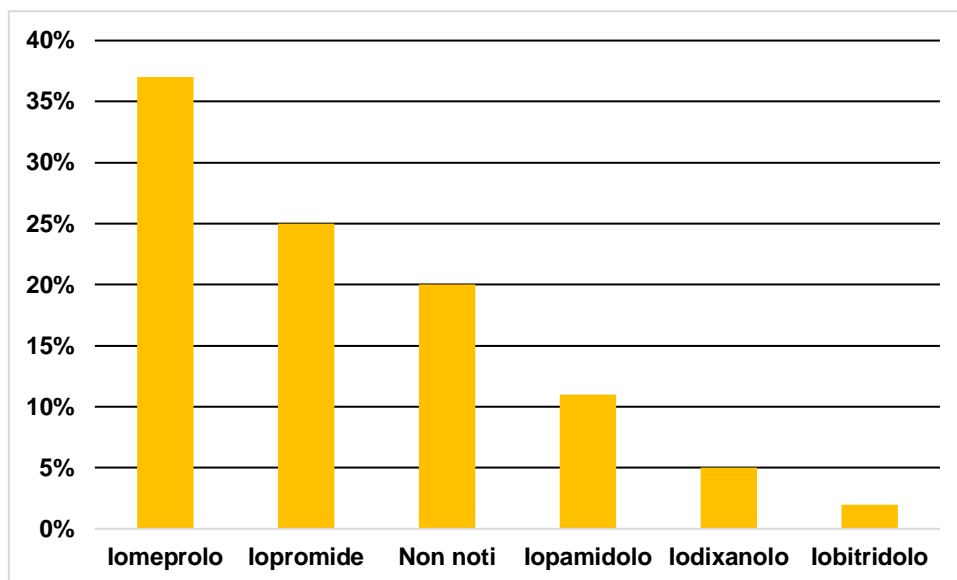


Rilevante segnalare che tra i pazienti con HR a MdC iodati, 8 soggetti (6%) hanno presentato nell'arco della vita una reazione anche a MdC paramagnetico. Analizzando la sequenza temporale delle reazioni, è interessante notare che in 6 casi la prima HR si è verificata dopo somministrazione di MdC paramagnetico, mentre solo in 2 casi la prima esposizione è stata al MdC iodato. Questa osservazione si inserisce nel contesto della letteratura, che descrive come la cross-reattività strutturale tra MdC iodati e paramagnetici sia improbabile per le marcate differenze chimiche, ma segnala un aumentato rischio di HR a MdC paramagnetici nei pazienti con precedente reazione a MdC iodati e viceversa [40].

Studi statistici su ampie popolazioni hanno inoltre documentato che le reazioni ad entrambi i MdC sono rare (<0,03%) e generalmente di entità lieve [49]. I dati del nostro campione, con una prevalenza più alta (6%), sembrano quindi riflettere una predisposizione individuale all'ipersensibilità, piuttosto che un vero meccanismo di cross-reattività.

Tra i MdC iodati responsabili delle HR, Iomeprolo è risultato essere quello più frequente (37%), seguito da Iopromide (25%) e Iopamidolo (11%) (**Figura 14**) in accordo con dati multicentrici riportati in letteratura.

**Figura 14.** MdC responsabili delle HR



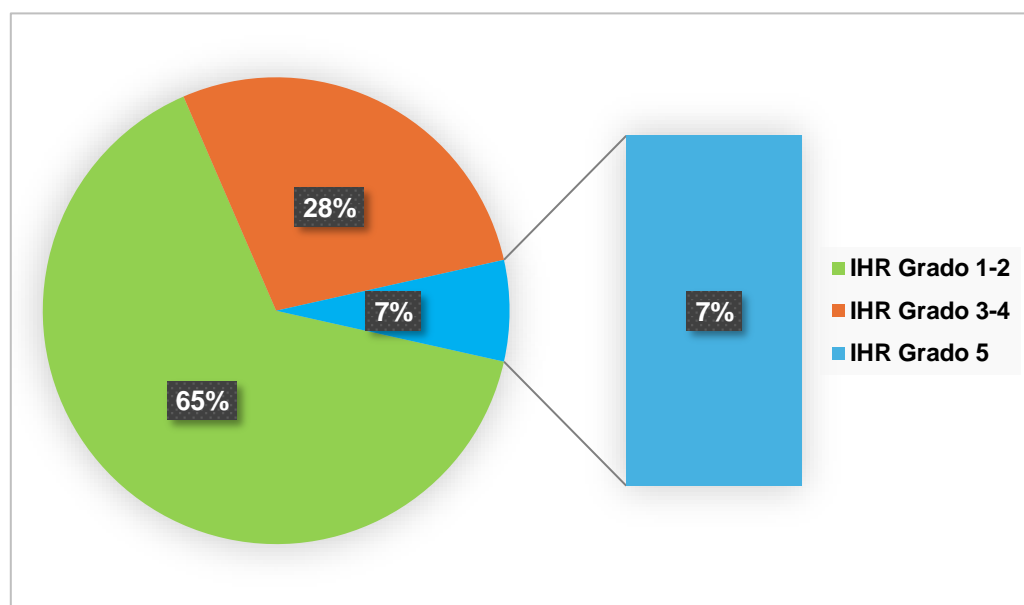
In una percentuale pari al 20% non è stato possibile risalire al MdC iodato potenzialmente colpevole della HR. La maggior parte degli studi disponibili riportano lo Iodixanolo come MdC iodato con profilo di sicurezza favorevole, con un rischio relativamente basso di reazioni avverse rispetto ad altri MdC iodati [50]. Questo è in accordo con i dati del nostro studio, dove lo Iodixanolo è risultato essere responsabile di una bassa percentuale di HR (5%), seguito da Iobitridolo, risultato essere il colpevole nel 2% dei casi.

#### **4.2 Classificazione della HR a MdC sulla base di tempistica e gravità**

Sulla base del tempo intercorso tra la somministrazione del MdC iodato e la comparsa dei sintomi/segni di HR, è stato possibile classificare le reazioni come IHR nel 73% dei casi e NIHR nel 27% dei casi. Due pazienti hanno presentato sia una reazione IHR che NIHR durante somministrazione di MdC iodato in due differenti sedute diagnostiche. Sulla base della gravità dei sintomi e segni presentati dal paziente durante la IHR [17], il 65% delle IHR sono state classificate come non anafilattiche

(Grado 1-2) e nel 35% anafilattiche (Grado 3-5). In particolare, dei pazienti con IHR anafilattiche (Grado 3-5), il 19% ha presentato il grado più severo di IHR e solo in 1 caso è stato necessario intervenire farmacologicamente con somministrazione di adrenalina. (Figura 15).

**Figura 15.** Grado di severità delle IHR sulla base della classificazione WAO 2020



#### 4.3 Premedicazione farmacologica e HR a MdC iodati

Dei 142 pazienti presi in esame, 2 (1,4%) hanno ricevuto premedicazione già alla prima somministrazione di MdC iodato, sviluppando comunque una HR: in particolare, un paziente ha manifestato una IHR di grado 2 (0,7%), mentre il secondo paziente una NIHR (0,7%). Tra i restanti pazienti, 78 su 142 (54,9%) sono stati sottoposti a premedicazione in occasione di una somministrazione successiva di MdC iodato, dopo aver già presentato una prima HR che ne aveva giustificato l'indicazione. In questo gruppo, trattato secondo uno schema di premedicazione standard basato su corticosteroidi e antistaminici [42, 43], 40 pazienti (51,3%) non hanno presentato HR nelle somministrazioni successive di MdC iodato alternativo, mentre 38 pazienti (48,7%) hanno manifestato una nuova HR: nello specifico, 23 soggetti una IHR (29,5% del totale dei premedicati) e 15 soggetti una NIHR (19,2% del totale dei premedicati). Questi risultati si collocano in un quadro di evidenze contrastanti

sull'efficacia della premedicazione. Il consenso SIRM-SIAAIC 2020 sottolinea, infatti, che non esiste un regime univoco e standardizzato, mentre negli Stati Uniti la premedicazione con glucocorticoidi e antistaminici è attualmente considerata una pratica di routine per i pazienti ad alto rischio di sviluppare HR. In particolare, le linee guida ESUR ne sconsigliano l'uso sistematico, ritenendo che le prove di efficacia della premedicazione nella prevenzione di HR a MdC iodato siano limitate [37]. Anche nel nostro studio, quasi la metà dei pazienti che è stato sottoposto a premedicazione ha comunque sviluppato una HR: ciò conferma quanto osservato dal consenso, ovvero che la premedicazione non garantisce la prevenzione di una successiva reazione, soprattutto in soggetti con precedenti HR severe [37,51].

#### **4.4 Work-up allergologico: risultati dei test *in-vivo***

Sulla base delle linee guida internazionali (EAACI) [43] i pazienti con storia di IHR e NIHR sono stati sottoposti a test *in-vivo*, utilizzando il MdC iodati colpevoli ed alternativi alle diluizioni come riportato nella **Figura 8**.

Nei pazienti con IHR, i test cutanei (SPT e IDT) sono risultati positivi alle letture immediate nell'8% dei casi (8 soggetti positivi su 104 pazienti con IHR), in particolare 5 delle 8 positività sono state riscontrate nel gruppo di soggetti con IHR anafilattiche (Grado 3-5) e 3 positività nel gruppo di soggetti con IHR non anafilattico (Grado 1-2). La percentuale di positività osservata nel nostro studio è inferiore a quella riportata in studi presenti in letteratura, nei quali la sensibilità complessiva dei test cutanei nelle IHR varia dal 17% al 26% [50,51], con un incremento significativo fino al 52% nei pazienti con reazioni gravi [51], supportando una possibile eterogeneità nello svolgimento della diagnostica *in-vivo*. La maggiore frequenza di test positivi nei pazienti con IHR anafilattiche (Grado 3-5) osservata nel nostro studio risulta, invece, coerente con i dati della letteratura, che dimostrano come la gravità della HR rappresenti un predittore indipendente di sensibilizzazione [50,51].

È importante sottolineare che, tra gli 8 pazienti con IHR e test cutanei positivi, 4 erano stati sottoposti alle prove cutanee entro 12 mesi dall'evento e 4 oltre i 12 mesi. Questo dato, pur non mostrando una differenza sostanziale nella nostra casistica, è comunque coerente con quanto riportato in letteratura, dove l'esecuzione dei test cutanei entro il

primo anno dalla reazione è associata a una maggiore probabilità di positività e quindi a una migliore attendibilità diagnostica [50,52] (**Tabella 1**). Eseguire infatti la diagnostica *in-vivo* dopo i 12 mesi dalla reazione riduce la sensibilità del test aumentando quindi possibili falsi negativi.

**Tabella 1.** Risultati dei test cutanei, grado della IHR e tempo di esecuzione dei test.

Grado IHR (1-5)	Tempo dall'IHR (mesi)	N° pazienti con test cutanei positivi	Percentuale positività dei test cutanei
1-2	≤12	2	25%
3-5	≤12	2	25%
1-2	>12	1	12,50%
3-5	>12	3	37.5%

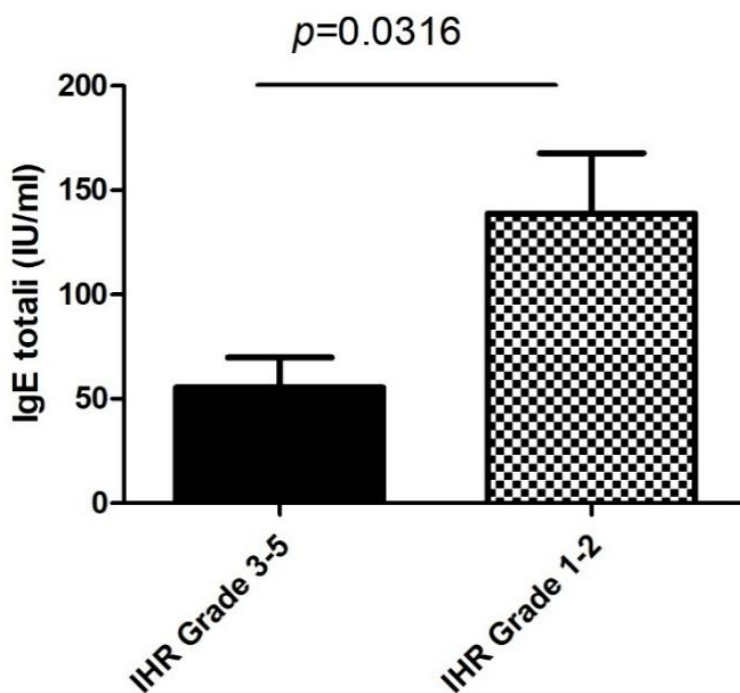
Nella nostra casistica, il 46% dei pazienti con IHR ha sviluppato la reazione alla prima somministrazione del MdC iodato, supportando un possibile meccanismo non-IgE mediato della IHR. Questi dati sono in linea con quanto riportato in letteratura, dove circa il 40-60% delle IHR si manifesta alla prima somministrazione della IHR [50,51,52].

#### 4.5 Work-up allergologico: risultati dei test *in-vitro*

Visto l'elevato rischio di sviluppare reazioni anafilattiche gravi in soggetti con diagnosi di attivazione mastocitaria o mastocitosi, abbiamo valutato, durante il work-up allergologico, i livelli di triptasi sierica nei pazienti che hanno presentato una IHR a MdC e li abbiamo confrontati con i livelli di triptasi dosati nei pazienti con NIHR. Dall'analisi dei dati, i livelli di triptasi sierica sono risultati sovrapponibili tra il gruppo IHR e NIHR. Inoltre, dalla valutazione dei livelli di triptasi sierica tra IHR grado 1-2 e grado 3-5, non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa. Per quanto riguarda il paziente affetto da mastocitosi, il cui valore di triptasi è risultato il

più elevato all'interno del gruppo IHR (60 mcg/L) ha presentato IHR non grave, classificata come non anafilattica (Grado 1). Dei 2 pazienti con valori di triptasi superiore al range di normalità (11.4 mcg/L) solo 1 soggetto ha presentato una IHR anafilattica di Grado 4. Attualmente non sono disponibili biomarcatori per una caratterizzazione endotipica del paziente con IHR a MdC iodato. Infatti, non è possibile attualmente eseguire il dosaggio delle IgE specifiche per i singoli MdC iodati. Nel nostro studio i pazienti sono stati sottoposti al dosaggio sierico delle IgE totali per un miglior inquadramento dello stato di atopia del paziente. Nella nostra esperienza tale parametro non ha permesso di discriminare i pazienti con IHR da quelli con NIHR. Infatti, anche se i valori di IgE totali nel gruppo IHR sono risultati superiori rispetto a quelli riscontrati nel gruppo NIHR ( $106 \pm 19,15$  vs  $61,33 \pm 24,51$ ), tale differenza non ha raggiunto una significatività statistica. Dall'analisi di possibili differenze delle IgE totali sieriche tra IHR anafilattiche e IHR non anafilattiche, è emerso che i livelli di IgE totali sono risultati significativamente maggiori nel gruppo delle IHR non anafilattiche (grado 1-2) rispetto ai livelli riscontrati nel gruppo delle IHR anafilattiche (grado 3-5) ( $p=0,03$ ) (**Figura 16**), supportando un possibile fattore protettivo per lo sviluppo di reazioni anafilattiche gravi da parte delle IgE totali.

**Figura 16.** Livelli di IgE totali in IHR anafilattiche e IHR non anafilattiche



## 5.DISCUSSIONE

L'introduzione dei MdC ha rappresentato un progresso fondamentale nei percorsi diagnostici-terapeutici. In particolare, i MdC iodati occupano un ruolo centrale nella pratica clinica, poiché rappresentano la categoria di MdC più utilizzata in radiologia convenzionale e, soprattutto, nelle indagini TC. La scelta del MdC iodato dipende principalmente dal bilanciamento tra qualità diagnostica e sicurezza clinica, privilegiando formulazioni non ioniche a bassa o iso-osmolarità, in grado di garantire ottime prestazioni con minor rischio di reazioni avverse [34].

Nell'utilizzo dei MdC è fondamentale prendere in considerazione la possibilità che il paziente possa sviluppare una reazione durante o al termine della somministrazione del MdC. Queste includono reazioni prevedibili, di tipo A, legate alle principali proprietà farmacologiche e fisico-chimiche del MdC e comprendono soprattutto la nefropatia da contrasto, le alterazioni tiroidee e, più raramente, effetti neurologici o cardiovascolari [34]. Le reazioni di ipersensibilità ai MdC iodati, o reazioni di tipo B sono invece reazioni che, quando si presentano, necessitano di un rapido intervento e una successiva gestione del paziente a livello multidisciplinare in cui sono inclusi oltre agli specialisti radiologi, anche gli allergologi, oncologi e medici di medicina generale. Le HR che rientrano nella classificazione delle reazioni di tipo B, si osservano nell'1-3% delle somministrazioni, comprendendo sia reazioni IgE-mediate sia non-IgE-mediate [35] e sono considerate la categoria clinicamente più rilevante, poiché vanno da manifestazioni cutanee lievi fino all'anafilassi.

Il nostro studio ha preso in esame i pazienti giunti alla nostra attenzione per valutazione allergologica in seguito ad una pregressa HR a MdC iodati. Le reazioni sono state classificate in base al tempo di insorgenza dalla somministrazione del MdC iodato e in base alla gravità della HR. In particolare, ogni reazione è stata classificata in modo rigoroso sulla base dei criteri recenti riportati dalla WAO e del documento di consenso SIRM-SIAAIC. Sulla base della tempistica di insorgenza della reazione il 73% delle HR sono state classificate come IHR, dato sovrapponibile alla letteratura internazionale e confermato da un recente studio multicentrico italiano di Voltolini et

al, in cui viene riportata una frequenza pari al 67% in una popolazione di 400 pazienti valutati in 9 differenti centri [53].

Dalla classificazione della IHR in base alla gravità della reazione, sono risultate essere IHR anafilattiche (grado 3-5) il 35% delle reazioni, con 7 casi su 36 (19%) di reazioni più severe (grado 5). Sebbene i dati di letteratura riportino che la maggioranza dei casi sia rappresentata da reazioni di lieve e moderata entità, le forme più gravi possono presentarsi con broncospasmo, collasso emodinamico e shock anafilattico [36,37,38] con possibile esito infausto per il paziente. Attualmente la frequenza delle reazioni anafilattiche è rara, con una prevalenza stimata di un caso ogni 100 mila somministrazioni [30], questo dovuto principalmente al fatto che i MdC iodati attualmente in uso sono composti non ionici, a bassa o iso-osmolarità, con un rischio nettamente più basso, generalmente inferiore al 2%.

Nella nostra casistica il MdC iodato che ha causato il maggior numero di IHR è risultato essere lo Iomeprolo, uno dei MdC maggiormente utilizzati nella pratica clinica; lo stesso Iomeprolo è stato identificato come maggior responsabile delle IHR severe anche nello studio di Voltolini et al [53]. Conoscere il MdC coinvolto nella reazione è fondamentale visto che è necessario valutare in ambito allergologico la possibilità di utilizzare un MdC alternativo non cross-reattivo che riduca il rischio di una nuova reazione. Bisogna infatti tenere in considerazione che le reazioni cross-reattive tra MdC iodati si possono presentare a causa di una possibile condivisione delle catene laterali tra questi composti [40]. Il work-up allergologico che includa la diagnostica *in-vivo* (test cutanei) può permettere di inquadrare correttamente il meccanismo immunologico alla base della reazione, e, in parallelo permette di individuare possibili cross-reattività tra il MdC culprit e quelli alternativi. Anche se nella nostra casistica i test cutanei positivi sono risultati essere una bassa percentuale (8 positività su 104 IHR), il work-up allergologico ha permesso di inquadrare correttamente la reazione e proporre MdC alternativi. Nella diagnostica *in-vivo* è fondamentale tenere in considerazione quando i test cutanei vengono eseguiti in rapporto alla HR. Infatti, è stato dimostrato che eseguire i test oltre 12 mesi dalla HR aumenta la probabilità di ottenere falsi negativi vista la possibile perdita di

sensibilizzazione. Questo deve indirizzare i medici che hanno in carico il paziente a richiedere una valutazione allergologica entro 12 mesi dalla reazione e ancora meglio entro i 6 mesi, in modo da aumentare il valore predittivo negativo dei test.

Attualmente non sono disponibili nella pratica clinica test *in-vitro* che possano sostituire o integrare la diagnostica *in-vivo*, come avviene per esempio nel caso delle HR ad antibiotici beta-lattamici. Non sono infatti disponibili dosaggi di IgE specifiche per i MdC iodati. Nel nostro studio abbiamo valutato i livelli di IgE totali dei pazienti con HR a MdC. Sebbene i livelli di IgE totali non siano specifici né diagnostici per le reazioni a MdC, alcuni studi hanno suggerito una possibile associazione tra aumento dei livelli di IgE totali e un aumento del rischio di sviluppare una IHR a MdC iodato, pur riconoscendo che la sensibilità e la specificità rimangono limitate [48]. Per tale motivo, nella nostra casistica il dosaggio delle IgE totali è stato considerato un dato integrativo, utile per caratterizzare il profilo atopico dei pazienti, ma non sufficiente a diagnosticare le reazioni ai MdC iodati. L'analisi dei nostri dati non ha evidenziato differenze in termini di livelli di IgE totali tra i pazienti con IHR verso quelli con NIHR, ma ha permesso di identificare livelli più alti di IgE totali nel gruppo IHR di grado 1-2 rispetto a quello IHR di grado 3-5. I dati attualmente disponibili sui livelli di IgE totali nelle HR a MdC sono limitati e spesso discordanti. Risulta quindi fondamentale ampliare gli studi clinici sulle HR a MdC iodati in modo da aumentare la possibilità di individuare potenziali biomarcatori da utilizzare nel work-up allergologico insieme alla diagnostica *in-vivo*.

La gestione ottimale del paziente con HR include, oltre i test cutanei per MdC culprit ed alternativi, la valutazione di co-morbidità sia non allergiche che allergiche. Nella nostra casistica la maggior parte dei pazienti presentava una diagnosi neoplastica, confermando che la maggior parte dei soggetti che vengono sottoposti a indagini strumentali con MdC iodato sono pazienti oncologici. Lo studio di Voltolini et al. ha evidenziato il ruolo delle comorbidità cardiovascolari come fattori di rischio significativi per lo sviluppo di HR [53] sottolineando come i dati fino ad ora presenti in letteratura sui possibili fattori di rischio di sviluppare una HR a MdC sono scarsi e spesso discordanti. In parallelo ai fattori di rischio, vi è ancora incertezza anche sul

reale ruolo protettivo della premedicazione farmacologica nelle HR da MdC iodato. I dati attualmente disponibili in letteratura sono spesso discordanti, quelli fino ad ora riportati, anche se limitati, dimostrano che la premedicazione con cortisone ed antistaminico non permette di garantire la prevenzione di sviluppare una successiva HR a MdC, soprattutto in soggetti con precedenti reazioni di IHR a MdC grave [37,51].

## **6.CONCLUSIONE**

I risultati del nostro studio confermano che le IHR ai MdC iodati rappresentano la forma clinicamente più frequente delle reazioni a MdC iodato, con una quota non irrilevante di reazioni anafilattiche severe. La caratterizzazione fenotipica dei pazienti ha permesso di distinguere in modo definito le manifestazioni non anafilattiche da quelle anafilattiche, mentre l'analisi dei livelli di IgE totali, pur con i limiti noti di sensibilità e specificità, ha evidenziato differenze significative tra i due gruppi, suggerendo un possibile ruolo di questo marcatore come dato integrativo nell'inquadramento dell'endotipo. Il work-up allergologico, pur identificando una bassa percentuale di pazienti con test cutanei positivi, si conferma uno strumento fondamentale sia per l'identificazione di MdC alternativi sicuri, sia per la gestione del paziente in previsione di ulteriori procedure diagnostico-terapeutiche. In prospettiva, l'individuazione di nuovi biomarcatori potrà contribuire a raffinare ulteriormente la stratificazione dei pazienti e a personalizzare la gestione del rischio.

## **7.BIBLIOGRAFIA**

[1] Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J.* 2020 Oct 30;13(10):100472. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100472. PMID: 33204386; PMCID: PMC7607509.

[2] Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2014 Aug;69(8):1026-45. doi: 10.1111/all.12437. Epub 2014 Jun 9. PMID: 24909803.

[3] Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al; World Allergy Organization. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2011 Feb;4(2):13-37. doi: 10.1097/WOX.0b013e318211496c. Epub 2011 Feb 23. PMID: 23268454; PMCID: PMC3500036.

[4] Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Sep;126(3):477-80.e1-42. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.022. Epub 2010 Aug 7. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Dec;126(6):1104. PMID: 20692689.

[5] Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Feb;117(2):391-7. doi: 10.1016/j.jaci.2005.12.1303. PMID: 16461139.

[6] Brown SG, Mullins RJ, Gold MS. Anaphylaxis: diagnosis and management. *Med J Aust* 2006; 185:283-289.

- [7] Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2014 May 30;7(1):9. doi: 10.1186/1939-4551-7-9. PMID: 24920969; PMCID: PMC4038846.
- [8] Bilò MB, Martini M, Tontini C, Corsi A, Antonicelli L. Anaphylaxis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2021 Jan;53(1):4-17. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.158. Epub 2021 Jan 7. PMID: 32550734.
- [9] Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH, et al; European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy.* 2022 Feb;77(2):357-377. doi: 10.1111/all.15032. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34343358.
- [10] Tejedor Alonso MA, Moro Moro M, Múgica García MV. Epidemiology of anaphylaxis. *Clin Exp Allergy.* 2015 Jun;45(6):1027-39. doi: 10.1111/cea.12418. PMID: 25495512.
- [11] Antolín-Amérigo D, Vidal-Albareda C, González de Olano D, de la Hoz-Caballer B. Current update on anaphylaxis: anaphylaxis management in recent guidelines. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2024 Mar;56(2):51-64. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.306. Epub 2023 Jul 18. PMID: 37462108.
- [12] Novembre E, Gelsomino M, Liotti L, Barni S, Mori F, Giovannini M, et al. Fatal food anaphylaxis in adults and children. *Ital J Pediatr.* 2024 Mar 5;50(1):40. doi: 10.1186/s13052-024-01608-x. PMID: 38439086; PMCID: PMC10913226.
- [13] Galli SJ, Gaudenzio N, Tsai M. Mast Cells in Inflammation and Disease: Recent Progress and Ongoing Concerns. *Annu Rev Immunol.* 2020 Apr 26;38:49-77. doi: 10.1146/annurev-immunol-071719-094903. PMID: 32340580.
- [14] Galli SJ, Maurer M, Lantz CS. Mast cells as sentinels of innate immunity. *Curr Opin Immunol.* 1999 Feb;11(1):53-9. doi: 10.1016/s0952-7915(99)80010-7. PMID: 10047539.

- [15] Puxeddu I, Piliponsky AM, Bachelet I, Levi-Schaffer F. Mast cells in allergy and beyond. *Int J Biochem Cell Biol.* 2003 Dec;35(12):1601-7. doi: 10.1016/s1357-2725(03)00208-5. PMID: 12962699.
- [16] Worm M, Eckermann O, Dölle S, Aberer W, Beyer K, Hawranek T, et al. Triggers and treatment of anaphylaxis: an analysis of 4,000 cases from Germany, Austria and Switzerland. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 May 23;111(21):367-75. doi: 10.3238/arztebl.2014.0367. PMID: 24939374; PMCID: PMC4075276.
- [17] Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, Cardona V, Carr S, Custovic A, et al; WAO Anaphylaxis Committee and WAO Allergen Immunotherapy Committee. Updated grading system for systemic allergic reactions: Joint Statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee and Allergen Immunotherapy Committee. *World Allergy Organ J.* 2024 Feb 10;17(3):100876. doi: 10.1016/j.waojou.2024.100876. PMID: 38361745; PMCID: PMC10867340.
- [18] Miller HR, Pemberton AD. Tissue-specific expression of mast cell granule serine proteinases and their role in inflammation in the lung and gut. *Immunology.* 2002 Apr;105(4):375-90. doi: 10.1046/j.1365-2567.2002.01375.x. PMID: 11985658; PMCID: PMC1782685.
- [19] Platzgummer S, Caponi L, Sargentini V, Visentini D, Brusca I, Bizzaro N, et al. Recommendations for the use of tryptase in the diagnosis of anaphylaxis and mastocytosis. *Riv Ital Med Lab.* 2019;15:211–24. doi: 10.23736/S1825-859X.19.00022-7
- [20] Sverrild A, van der Sluis S, Kyvik KO, Garvey LH, Porsbjerg C, Backer V, et al. Genetic factors account for most of the variation in serum tryptase—a twin study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111:286–9.
- [21] Esposito M, Montana A, Liberto A, Filetti V, Nunno ND, Amico F, et al. Anaphylactic Death: A New Forensic Workflow for Diagnosis. *Healthcare (Basel).* 2021 Jan 22;9(2):117. doi: 10.3390/healthcare9020117. PMID: 33499408; PMCID: PMC7911323.

- [22] Weiler CR, Austen KF, Akin C, Barkoff MS, Bernstein JA, Bonadonna P, et al. AAAAI Mast Cell Disorders Committee Work Group Report: mast cell activation syndrome (MCAS) diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Oct;144(4):883–96. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2019.08.023>
- [23] Enrique E, García-Ortega P, Sotorra O, Gaig P, Richart C. Usefulness of UniCAP-Tryptase fluoroimmunoassay in the diagnosis of anaphylaxis. *Allergy*. 1999 Jun;54(6):602-6. doi: 10.1034/j.1398-9995.1999.00882.x. PMID: 10435474.
- [24] Payne V, Kam PC. Mast cell tryptase: a review of its physiology and clinical significance. *Anaesthesia*. 2004 Jul;59(7):695-703. doi: 10.1111/j.1365-2044.2004.03757.x. PMID: 15200544.
- [25] Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Aug;114(2):371-6. doi: 10.1016/j.jaci.2004.04.029. PMID: 15316518.
- [26] Valent P, Akin C, Arock M, Brockow K, Butterfield JH, Carter MC, et al. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;157(3):215-25. doi: 10.1159/000328760. Epub 2011 Oct 27. PMID: 22041891; PMCID: PMC3224511.
- [27] Luu Quoc Q, Cao Thi B, Jang J-H, Park H-S. Recent update on the management of anaphylaxis. *Clin Exp Emerg Med*. 2021;8(3):160-172. doi:10.15441/ceem.21.121.
- [28] Grabenhenrich LB, Dölle S, Ruëff F, et al. Epinephrine in severe allergic reactions: the European anaphylaxis register. *J allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:1898–1906.e1.
- [29] Hearrell M, Anagnostou A. Diagnosis and management of anaphylaxis. *J Food Allergy*. 2020 Sep 1;2(1):64-68. doi: 10.2500/jfa.2020.2.200001. PMID: 39022137; PMCID: PMC11250555.

**[30]** Feltrin GP, Zandonà M, Borile V, Rettore C, Miotto D. Fondamenti sui mezzi di contrasto iodati e reazioni avverse [Fundamentals on iodinated contrast media and adverse reactions]. *Radiol Med*. 2004 Apr;107(4 Suppl 1):8-31. Italian. PMID: 15323318.

**[31]** Pasternak JJ, Williamson EE. Clinical pharmacology, uses, and adverse reactions of iodinated contrast agents: a primer for the non-radiologist. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(4):390-402. doi:10.1016/j.mayocp.2012.01.012

**[32]** Hu Y, Zhong X, Peng D, Zhao L. Iodinated contrast media (ICM)-induced thyroid dysfunction: a review of potential mechanisms and clinical management. *Clin Exp Med*. 2025;25:132. doi:10.1007/s10238-025-01664-5

**[33]** Alvarez-Hornia Pérez E, Carnelli C, Gutierrez PA, González Sánchez R, Mesa Quesada J. Future challenges of contrast media in radiology. *Radiología*. 2024;66(Suppl 1):S132-41. doi:10.1016/j.rxeng.2024.05.004

**[34]** Vega F. Adverse reactions to radiological contrast media: Prevention and treatment. *Radiologia (Engl Ed)*. 2024 Oct;66 Suppl 2:S98-S109. doi: 10.1016/j.rxeng.2024.03.012. Epub 2024 Nov 14. PMID: 39603745.

**[35]** Rosado Ingelmo A, Doña Diaz I, Cabañas Moreno R, Moya Quesada MC, García-Avilés C, García Nuñez I, et al. Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Hypersensitivity Reactions to Contrast Media. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(3):144-55. doi:10.18176/jiaci.0058

**[36]** Bilò MB, Bignardi D. Iodinated contrast media hypersensitivity reactions: is it time to re-evaluate risk factors? *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2022 Mar;54(2):51-52. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.245. PMID: 35227039.

**[37]** Costantino MT, Romanini L, Gaeta F, Stacul F, Valluzzi RL, Passamonti M, et al. SIRM-SIAAIC consensus, an Italian document on management of patients at risk of hypersensitivity reactions to contrast media. *Clin Mol Allergy*. 2020 Jul 31;18:13. doi:

10.1186/s12948-020-00128-3. Erratum in: Clin Mol Allergy. 2024 Aug 22;22(1):1. doi: 10.1186/s12948-024-00190-1. PMID: 32765190; PMCID: PMC7395340.

**[38]** Barbaud A, Garvey LH, Torres MJ, Laguna JJ, Arcolaci A, Bonadonna P, et al. EAACI/ENDA position paper on drug provocation testing. Allergy. 2024;79(2):354-374. doi:10.1111/all.15996.

**[39]** Zhong X, Yang L, Li Y, Chen H, He Y. Hypersensitivity reactions to iodinated contrast media: potential mechanisms and clinical management. Front Med. 2025;12:1582072. doi:10.3389/fmed.2025.1582072.

**[40]** F, Paoletti G, Borgonovo L, Buta F, Merli S, Nannipieri S, et al. Hypersensitivity Reactions to Iodinated Contrast Media: A Narrative Review of Current Evidence and Clinical Challenges. Healthcare (Basel). 2025 May 30;13(11):1308. doi: 10.3390/healthcare13111308. PMID: 40508921; PMCID: PMC12155178.

**[41]** Abe S, Fukuda H, Tobe K, Ibukuro K. Protective effect against repeat adverse reactions to iodinated contrast medium: Premedication vs. changing the contrast medium. Eur Radiol. 2016 Jul;26(7):2148-54. doi: 10.1007/s00330-015-4028-1. Epub 2015 Oct 1. PMID: 26427700.

**[42]** Chiu TM, Chu SY. Hypersensitivity Reactions to Iodinated Contrast Media. Biomedicines. 2022 Apr 30;10(5):1036. doi: 10.3390/biomedicines10051036. PMID: 35625773; PMCID: PMC9138609.

**[43]** Pagani M, Bavbek S, Alvarez-Cuesta E, Berna Dursun A, Bonadonna P, Castells M, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: an EAACI Position Paper. Allergy. 2022 Feb;77(2):388-403. doi: 10.1111/all.15113. Epub 2021 Oct 26. PMID: 34587281.

**[44]** Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al.; ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Skin test concentrations for systemically administered drugs -- an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group

position paper. *Allergy*. 2013 Jun;68(6):702-12. doi: 10.1111/all.12142. Epub 2013 Apr 25. PMID: 23617635.

[45] Byrne A, Macdonald DB, Kirkpatrick IDC, et al. CAR/CSACI Practice Guidance for Contrast Media Hypersensitivity. *Canadian Association of Radiologists Journal*. 2025;76(3):400-416. doi:10.1177/08465371241311253

[46] Hamilton RG. Clinical laboratory assessment of immediate-type hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S284-96. doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.055. PMID: 20176264.

[47] Muraro A, Roberts G, Halken S, Agache I, Angier E, Fernandez-Rivas M, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Executive statement. *Allergy*. 2018 Apr;73(4):739-743. doi: 10.1111/all.13420. PMID: 29380390.

[48] Gürses C, Güler A. Correlation between the adverse reactions to intravenous iodinated contrast media and IgE levels. *Diagn Interv Radiol*. 2005 Jun;11(2):74-6. Erratum in: *Diagn Interv Radiol*. 2005 Sep;11(3):177. PMID: 15957091.

[49] Sodagari F, Mozaffary A, Wood CG 3rd, Schmitz B, Miller FH, Yaghmai V. Reactions to Both Nonionic Iodinated and Gadolinium-Based Contrast Media: Incidence and Clinical Characteristics. *AJR Am J Roentgenol*. 2018 Apr;210(4):715-719. doi: 10.2214/AJR.17.18655. Epub 2018 Feb 7. PMID: 29412016.

[50] Brockow K, Romano A, Aberer W, Bircher AJ, Barbaud A, Bonadonna P, et al; European Network of Drug Allergy and the enl interest group on drug hypersensitivity. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media - a European multicenter study. *Allergy*. 2009 Feb;64(2):234-41. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01832.x. PMID: 19178403.

[51] Yoon SH, Lee SY, Kang HR, Kim JY, Hahn S, Park CM, et al. Skin tests in patients with hypersensitivity reaction to iodinated contrast media: a meta-analysis. *Allergy*. 2015 Jun;70(6):625-37. doi: 10.1111/all.12589. Epub 2015 Mar 20. PMID: 25649510.

[52] Van der Molen AJ, van de Ven AAJM, Vega F, Dekkers IA, Geenen RWF, Bellin MF, et al. Hypersensitivity reactions to contrast media: Part 2. Prevention of recurrent hypersensitivity reactions in adults. Updated guidelines by the ESUR Contrast Media Safety Committee. *Eur Radiol.* 2025;35(5):1-13. doi: 10.1007/s00330-025-11676-0.

[53] Voltolini S, Cofini V, Murzilli F, Bignardi D, Borro M, Calamari M, et al. Hypersensitivity reactions to iodinate contrast media in Italy: a retrospective study. Characteristics of patients and risk factors. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2022 Mar;54(2):60-67. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.225. Epub 2021 Jul 6. PMID: 34225444.

## **RINGRAZIAMENTI**

Più volte mi sono immaginata a scrivere questa pagina, conclusiva di un percorso che non può assolutamente essere descritto e riassunto in qualche riga.

In questi sei lunghi anni ho avuto l'immensa fortuna di avere al mio fianco persone che hanno sempre creduto in me e di questo, prima di tutto, sono grata. Grata perché da sola non sarei qui, con le lacrime agli occhi, a tagliare questo traguardo.

Ringrazio la Professoressa Ilaria Puxeddu, che con professionalità, cura, disponibilità e attenzione mi ha seguito nella stesura di questa tesi e mi ha accompagnata nell'ultimo importante passo di questo percorso.

Non posso che ringraziare poi, prima di tutto, i miei genitori: il loro supporto, silenzioso e costante, mi ha permesso di essere libera di scegliere, sbagliare e trovare la mia strada. Grazie alla loro presenza discreta, ai loro consigli, ma soprattutto al loro esempio di vita dedicata agli altri, sono arrivata fino a qua.

Un grazie, inoltre, più che sincero, lo rivolgo a mio fratello, Lorenzo, che mi ha sempre spronato a dare il massimo, a partire dagli insegnamenti su come parare i goal, nel giardino dei nonni, fino ad oggi: vedere la sua soddisfazione nel fare ciò gli piace e nel farlo bene, con la stima di tanti, mi ha stimolato in questi anni a cercare sempre una versione migliore di me.

Grazie ai miei nonni. Vi porto tutti con me. Potervi stare accanto è stato un dono inestimabile.

Grazie a Tommaso, che mi ha reso consapevole della realtà, senza farmi mai distogliere lo sguardo dal cielo. Ha fatto sì che tutte le mie fragilità non fossero limiti, ma punti di forza. Ha saputo trasformare anche i giorni più faticosi, in occasioni di crescita. È stato ed è ancora un caotico equilibrio.

Un ringraziamento dal cuore a coloro che hanno camminato con me in questi sei anni, rendendo ogni difficoltà più piccola e ogni fatica più facile da affrontare. Grazie a Federica, che ho avuto l'immensa fortuna di conoscere sin da subito, senza di lei mi sarei persa più volte. In lei non ho trovato solo una fondamentale compagna di studi, ma anche e soprattutto un'amica preziosa. Grazie a Fiorella, con cui ho condiviso la

preparazione dell'esame "innominabile" e tantissime altre ore di studio, che mi sono sembrate più leggere. Il trio delle videochiamate dall'alba al tramonto, forse, un po' mi mancherà. Grazie a Claudia, Giulia, Iside, Martina, Matteo, Marco la vostra presenza è stata per me un sostegno indispensabile in diverse fasi di questo percorso. Da sola la strada sarebbe stata impercorribile.

Grazie alle mie amiche di sempre, che sono rimaste nonostante i miei continui "non posso, devo studiare" e la mia presenza incostante. La leggerezza dei momenti passati insieme mi ha dato la carica giusta per affrontare lunghe giornate di studio. A tanti altri anni di perline, chiacchierate infinite e calici di rosé. Vi devo un viaggio, forse anche due.

Grazie all'Opera per La Gioventù Giorgio La Pira, all'Azione Cattolica di Fiesole, a Gianna e Giampaolo, che hanno contribuito in larga parte e in momenti diversi, al mio percorso di crescita personale e di fede. Spero di poter essere anche un solo piccolo granello di sabbia, negli infiniti deserti di bene che donate agli altri.

"Aspirate ai carismi più grandi! E io vi mostrerò una via migliore di tutte." [1Cor. 12,31-13,13]