

Mauro Calvani • Fabio Cardinale
Alberto Martelli • Maria Antonella Muraro
Neri Pucci • Francesco Savino

Anafilassi in pediatria

 Springer

Anafilassi in pediatria

A cura di

Mauro Calvani • Fabio Cardinale • Alberto Martelli •

Maria Antonella Muraro • Neri Pucci • Francesco Savino

Anafilassi in pediatria



Springer

A cura di

MAURO CALVANI
Divisione Pediatrica
Azienda Ospedaliera
S. Camillo-Forlanini
Roma

FABIO CARDINALE
Dipartimento di Biomedicina
dell'Età Evolutiva
Clinica Pediatrica "S. Maggiore"
Sezione Immunoallergologia e
Broncopneumologia Pediatrica
Azienda Ospedaliera Policlinico
Bari

ALBERTO MARTELLI
Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli
Oftalmico - Divisione di Pediatria
Ospedale M. Melloni
Milano

MARIA ANTONELLA MURARO
Centro di Riferimento della
Regione Veneto per lo Studio e
la Cura delle Allergie
e delle Intolleranze Alimentari
Dipartimento di Pediatria
Azienda Ospedale-Università di Padova
Padova

NERI PUCCI
Centro di Allergologia e
Broncopneumologia Pediatrica
Clinica Pediatrica II
Azienda Ospedaliera-Universitaria
"A. Meyer"
Firenze

FRANCESCO SAVINO
Dipartimento di Scienze
Pediatriche e dell'Adolescenza
Ospedale Infantile "Regina Margherita"
Azienda Ospedaliera O.I.R.M
S. Anna
Torino

ISBN 978-88-470-0620-1

Springer fa parte di Springer Science+Business Media
springer.com
© Springer-Verlag Italia 2007

Quest'opera è protetta dalla legge sul diritto d'autore. Tutti i diritti, in particolare quelli relativi alla traduzione, alla ristampa, all'utilizzo di illustrazioni e tabelle, alla citazione orale, alla trasmissione radiofonica o televisiva, alla registrazione su microfilm o in database, o alla riproduzione in qualsiasi altra forma (stampata o elettronica) rimangono riservati anche nel caso di utilizzo parziale. La riproduzione di quest'opera, anche se parziale, è ammessa solo ed esclusivamente nei limiti stabiliti dalla legge sul diritto d'autore, ed è soggetta all'autorizzazione dell'editore. La violazione delle norme comporta le sanzioni previste dalla legge.

L'utilizzo in questa pubblicazione di denominazioni generiche, nomi commerciali, marchi registrati, ecc. anche se non specificatamente identificati, non implica che tali denominazioni o marchi non siano protetti dalle relative leggi e regolamenti.

In copertina: *Niños comiendo melón y uvas*, Bartolomé Esteban Murillo, 1670. Pinacoteca Antica, Monaco

Layout copertina: Simona Colombo, Milano
Impaginazione: Graphostudio, Milano

Springer-Verlag Italia S.r.l., Via Decembrio 28, I-20137 Milano

Prefazione

Presento questa monografia con viva soddisfazione e con un pizzico di orgoglio. Soddisfazione perché si avvertiva da tempo la mancanza di un documento completo e autorevole sull'anafilassi, a tutt'oggi la manifestazione clinica di gran lunga più temibile dell'infiammazione allergica. L'orgoglio mi viene invece dalla constatazione che questo documento – che oggi è finalmente nelle nostre mani – viene dal lavoro di una Commissione della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica (SIAIP), egregiamente coordinata dal Dott. Mauro Calvani.

Il volume non trascura nessun aspetto dell'anafilassi: epidemiologia, eziologia, patogenesi, criteri operativi per la diagnosi, prevenzione... Gli stessi cenni storici che aprono il volume, ben lungi dal rappresentare – come talvolta accade – un mero ossequio formale ai meriti di chi ci ha preceduto, ci portano fin dall'inizio nel bel mezzo delle problematiche concettuali e scientifiche dell'anafilassi, fenomeno che semplice è soltanto in apparenza e che fin dal momento della sua scoperta, nei decenni a cavallo tra il ed il XIX ed il XX secolo, richiese tutta l'acutezza interpretativa di osservatori tra i più autorevoli e brillanti dell'immunologia e dell'allergologia dell'epoca.

Ampio spazio viene opportunamente dedicato alla terapia ed in particolare alla somministrazione dell'adrenalina autoiniezzabile, presidio di elezione per il trattamento dell'anafilassi. Tutti i temi sono affrontati con un rigore scientifico e metodologico che peraltro non sorprende visto che il documento è frutto del lavoro di una compagine di clinici e ricercatori tra i più esperti ed autorevoli in campo nazionale ed internazionale.

Ritengo che il pregio principale di questa monografia consista proprio nel saper coniugare con sapienza ed equilibrio cultura allergologica ed informazioni immediatamente fruibili per la pratica pediatrica. Un volume

quindi – ne sono certo – che troverà lettori attenti e interessati sia tra gli specialisti allergologi che tra i pediatri generalisti.

Gennaio 2007

Prof. A. G. Ugazio
Dipartimento di Medicina Pediatrica
IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
Roma

Indice

1. Cenni storici	1
2. Definizione	5
3. Aspetti epidemiologici	11
4. Epidemiologia in Italia	17
5. Eziologia	29
6. Patogenesi	43
7. Classificazione	49
8. Quadri clinici	55
9. Diagnosi	63
10. Diagnosi differenziale	71
11. Prevenzione in età pediatrica	79
12. Terapia	91
13. Indicazioni alla prescrizione di adrenalina autoiniettabile	99
14. Indicazione alla somministrazione di adrenalina	103
15. Dosaggio e sede di somministrazione di adrenalina	105
16. Effetti collaterali della somministrazione di adrenalina	111
Indice analitico	113

1. Cenni storici

Nel 1901, durante una crociera oceanografica, il principe Alberto I di Monaco chiese a Paul Portier e a Charles Richet di studiare la possibilità di creare un'antitossina nei confronti del veleno di alcuni anemoni di mare [1]. Nel corso dei loro studi essi osservarono la morte accidentale di alcuni animali, che non sembrava legata alla dose della tossina iniettata. Tutti i cani che erano morti dopo l'iniezione della tossina avevano ricevuto in precedenza un'altra somministrazione di tossina, anche se non sempre si verificava una reazione alla seconda somministrazione. L'iniezione si dimostrava frequentemente letale quando veniva eseguita oltre 14-23 giorni dalla precedente. Il fenomeno era indipendente dalla dose somministrata, che era ben inferiore alla dose tossica. Essi lo chiamarono anafilassi, per indicare una mancata protezione o anzi una anti-protezione (ovvero il contrario "ana" della protezione "*phylaxis*"), proprio per distinguere questo evento dalla profilassi, la protezione, che loro avrebbero voluto evocare somministrando la tossina [2].

Successivamente, Portier tornò alla facoltà di scienze e continuò le sue ricerche nel proprio laboratorio nella facoltà di medicina. Lavorando insieme per pochi mesi, i due scienziati, che in precedenza non si conoscevano, fecero una scoperta che aprì nuove prospettive nel campo della immunologia, dimostrando che una risposta immune poteva essere alla base di quanto osservato [3, 4]. In particolare, Richet enfatizzò che per ottenere una reazione anafilattica doveva passare un periodo di almeno 10 giorni tra la prima e la seconda iniezione, mentre lo stato di sensibilizzazione, una volta indotto, durava molte settimane. La pubblicazione degli studi sull'anafilassi gli fruttò il Premio Nobel per la medicina/fisiologia nel 1913.

Le osservazioni di Portier e Richet diedero le basi e precedettero di qualche anno la scoperta-definizione da parte di von Pirquet dell'allergia. Dal greco "*allos*", altro, e "*ergon*", forza. In realtà Richer e Portier non furono i

primi a descrivere l'anafilassi, ma certamente furono i primi a capire che la loro osservazione non era solo un'interessante curiosità, ma un fenomeno ben specifico da studiare.

La prima descrizione di morte per anafilassi si attribuisce classicamente ad un geroglifico che descrive la morte del Faraone Menes nel 4500 a.C. a causa della puntura di una vespa, anche se di recente questa affermazione è stata messa in dubbio, dato che il suddetto Faraone sembrerebbe essere più una figura mitologica che non reale, e sarebbe morto non per colpa dell'anafilassi da puntura di una vespa o di un calabrone, ma forse per colpa di un ippopotamo o perché sbranato da un cane o da un coccodrillo [5].

A parte questa descrizione mitologica, già nel 1839, Magendie [6] descrisse la morte improvvisa di cani in seguito a ripetute iniezioni di bianco di uovo, e von Behring nel 1893 notò che le cavie erano frequentemente più sensibili alla seconda iniezione di una tossina che si verificasse un po' di tempo dopo la prima, e aveva chiamato questo fenomeno "reazione tossica paradossa". Nel 1894, Flexner nel topo e contemporaneamente Richet e Herricault nei cani descrissero come una seconda iniezione di un siero estraneo poteva determinare una reazione più o meno violenta, diversamente da quanto non si osservasse dopo la prima somministrazione.

La prima descrizione di anafilassi nell'uomo sembra essere quella di Finkelstein che nel 1905 descrisse la morte di un bambino [7] in seguito a una ripetuta somministrazione di latte. Successivamente, nel 1926, von Stark descrisse un caso analogo in una bambina di 18 mesi, dopo ripetuta assunzione di piselli [8].

Nel 1930, Robert Cooke descrisse una reazione allergica indotta dall'immunizzazione con tossoide tetanico. Nello stesso periodo Arthur F. Coca, che coniò il termine di atopia, descrisse un fattore sierico, solo successivamente (nel 1965) identificato dai gruppi dei coniugi Ishizaka e di S. G. O. (Gunnar) Johansson [9, 10]. Questo fattore, a differenza degli altri anticorpi, aveva proprietà del tutto particolari: era labile al calore e, una volta adeso ad alcune cellule nella cute, determinava una risposta infiammatoria e un pomfo. Non passava attraverso la placenta, ma veniva trasferito con le trasfusioni di sangue, determinando una temporanea sensibilizzazione nel ricevente. Sempre nel 1930, Brett Ratner illustrò come in un modello di cavia, l'inalazione di pelo di cavallo era in grado di indurre una reazione anafilattica, proprio come l'iniezione del siero.

Verso il 1960, Dragstedt e Feinberg accertarono che l'istamina era uno dei principali mediatori dell'anafilassi, ma che anche altre sostanze, oltre all'istamina e all'eparina, erano probabilmente implicate nella sua patogenesi. Sempre in quegli anni, Mary Loveless osservò la possibilità di stimola-

re la sintesi di anticorpi bloccanti, in grado di prevenire la reazione allergica verso il veleno degli imenotteri.

Nel 1964, Lewis P. James e K. Frank Austen osservarono come l'edema delle vie respiratorie costituiva una delle caratteristiche dell'anafilassi mortale nell'uomo. Che l'apparato respiratorio fosse il principale responsabile dei decessi nell'anafilassi fu confermato dalle successive osservazioni della Loveless, che descrisse i reperti riscontrati in 50 autopsie di soggetti deceduti per anafilassi da puntura di insetto. Sempre in quegli anni, Schwartz e Kahn osservarono come l'anafilassi per puntura di insetto si verificasse spesso anche in soggetti non atopici, concludendo che l'atopia non costituisca un prerequisito necessario per lo sviluppo dell'anafilassi.

Solo in tempi più recenti, verso il 1970, Dolovich, Hargreave e altri focalizzarono la loro attenzione sulla fase tardiva della reazione allergica. Fu in quegli anni che venne focalizzata l'attenzione sulla possibilità che l'anafilassi si verificasse in seguito all'ingestione di alimenti, grazie ai lavori di Golbert e Pruzansky; mentre Charles May per primo dimostrò un aumento della liberazione spontanea di istamina in soggetti affetti da anafilassi. Sempre nel 1970, Austen e Parker identificarono la natura della *slow reacting substance of anaphylaxis* (SRS-A) e descrissero quindi le proprietà biologiche dei leucotrieni [11].

Nel 1973, Dolovich ipotizzò che una reazione mediata da immunoglobuline E, definita anche di ipersensibilità immediata proprio per distinguerla da altre reazioni immunologiche ad esordio più tardivo e a decorso più prolungato, potesse continuare a dare sintomi anche più tardivamente, in seguito all'esaurimento dell'iniziale risposta immediata [12]. Circa 10 anni dopo fu descritto il primo caso di anafilassi bifasica da parte di Popa e Lerner [13], anche se, come citato dagli stessi autori, già nel 1925 Duke aveva riportato una reazione bifasica [14].

In anni più recenti Roy Patterson evidenziò che l'anafilassi può essere idiopatica, Al Sheffer che può insorgere a causa di fattori fisici quali l'esercizio e il freddo, mentre solo nel 1990 Ownby e altri illustrarono l'anafilassi da lattice.

Bibliografia

1. Cohen SG, Zelaya-Quesada M (2002) Portier, Richet and the discovery of anaphylaxis: a centennial. *J Allergy Clin Immunol* 110:331-336
2. Richard J (1910) Les campagnes scientifique de S.A.S. le Prince de Monaco. *Bull Inst Oceanogr* 7:162. Cited by: May CD (1985) The ancestry of allergy: being an account of

- the original experimental induction of hypersensitivity recognizing the contribution of Paul Portier. *J Allergy Clin Immunol* 75:485-495
3. Portier P, Richet C (1902) De l'action anaphylactique de certains venins. *C R Séances Soc Biol* 54:170
 4. Richet G (2003) The discovery of anaphylaxis, a brief but triumphant encounter of two physiologists (1902). *Hist Sci Med* 37:463-469
 5. Krombach JW, Kampe S, Keller CA, Wright FM (2004) Pharaoh Menes' death after an anaphylactic reaction – the end of a myth. *Allergy* 59:1234-1235
 6. Magendie F (1839) *Lectures on the blood*. Harrington, Barrington, and Haswell, Philadelphia, p 244
 7. Finkelstein A (1905) Kuhmilch als Ursache akuter Ernährungs-störungen. *Sauglingen Monat für Kinderheil* 4:65-72
 8. Von Starck K (1926) Primäre spezifische Allergie und idiosynkratischer Schock. *Monatsschr Kinderheilkd* 32:119-127
 9. Ishizaka K, Ishaizaka T (1966) Physicochemical properties of reaginic antibody. I. Association of reaginic activity with an immunoglobulin other than cA and cG globulin. *J Allergy* 37:169-185
 10. Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbrook MM (1966) Physico-chemical properties of human reaginic antibody. IV. Presence of a unique immunoglobulin as a carrier of reaginic activity. *J Immunol* 97:75-85
 11. Lieberman PL, Kaliner MA, Lockey RF, Simons FER (2006) Anaphylaxis and milestones. *J Allergy Clin Immunol* 117:478-482
 12. Dolovich J, Hargrave FE, Chalmers R et al (1973) Late cutaneous allergic responses in isolated IgE-dependent reactions. *J Allergy Clin Immunol* 52:38-46
 13. Popa VT, Lerner SA (1984) Biphasic systemic anaphylactic reactions: three illustrative cases. *Ann Allergy* 53:151-155
 14. Duke WW (1925) *Allergy, asthma, hayfever, and urticaria*. CV Mosby, New York, NY, p 163

2. Definizione

Non vi è accordo assoluto sulla definizione di anafilassi, dato che nel tempo sono state proposte numerose definizioni. Tutto ciò non solo ha portato a diversi approcci diagnostici e quindi terapeutici, ma ha anche ostacolato l'acquisizione di dati circa la sua reale diffusione epidemiologica per la difficoltà di confrontare studi che impiegavano definizioni diverse. Sono state proposte definizioni in cui veniva privilegiato l'aspetto patogenetico, come quella fornita dalla *American Academy of Allergy and Asthma Immunology*, secondo la quale "l'anafilassi è definita come una reazione sistemica immediata dovuta al rapido rilascio IgE-mediato di potenti mediatori dai mastociti tessutali e dai basofili del sangue periferico" [1], o altre in cui oltre all'aspetto patogenetico si sottolineavano la presenza di particolari segni clinici, come nell'anafilassi da alimenti. Questa è stata definita "una reazione sistemica immediata causata da risposta immune che si manifesta con comparsa improvvisa di sintomi in un intervallo che va da pochi minuti ad ore dall'ingestione dell'alimento. Viene riconosciuta da una reazione generalizzata che include segni e sintomi cutanei, respiratori, cardiovascolari e gastrointestinali" [2] o ancora "una reazione sistemica di ipersensibilità immediata dovuta al rilascio di mediatori da parte di mastociti tessutali e basofili circolanti di tipo IgE-mediato. Comprende reazioni molto diverse tra loro (orticaria, angioedema, vomito, diarrea, asma, dispnea, flushing, ipotensione, edema della glottide, shock...) sia come gravità che come tipo di terapia e di approccio diagnostico" [3].

L'anafilassi è sempre una reazione IgE-mediata, e ciò la distingue dalle reazioni anafilattoidi, in cui l'evento trigger coinvolge meccanismi IgE-indipendenti e in cui, ovviamente, la diagnostica allergologica convenzionale risulta poco utile. Tuttavia, il quadro clinico dell'anafilassi o delle reazioni anafilattoidi è identico e da un punto di vista terapeutico non è necessario differenziare le due forme in quanto entrambe devono essere trattate allo

stesso modo. Di qui la necessità sempre più impellente di adottare definizioni che prescindano dall'aspetto eziopatogenetico e possano essere quanto più possibile semplici, per poter essere applicabili alla pratica clinica e al tempo stesso condivise, per facilitarne la diffusione e indurre una uniformità di comportamenti.

Secondo il recente *Position Paper della European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) l'anafilassi può essere definita come una "grave reazione allergica sistemica o generalizzata, pericolosa per la vita" [4]. Nello stesso articolo gli autori sottolineano come la reazione si sviluppi di solito gradualmente, più spesso entro pochi minuti dall'assunzione della sostanza responsabile, ma talora anche dopo un'ora (o 2-4 ore dopo nel caso dell'anafilassi da esercizio fisico), iniziando spesso con prurito orale, delle palme delle mani e delle piante dei piedi o con elementi isolati di tipo orticarioide [5]. Successivamente si verifica l'interessamento di altri organi, tra cui spesso predomina la compromissione dell'apparato respiratorio con una grave crisi asmatica, che culmina con l'insorgenza della ipotensione e dello shock. Secondo gli stessi autori non è tuttavia necessaria la presenza della ipotensione e/o del broncospasmo per definire anafilassi una reazione allergica grave.

È chiaro che l'interessamento dell'apparato cardiovascolare, ma soprattutto di quello respiratorio, conferisce maggiore gravità e pericolo di vita alla reazione anafilattica. Tuttavia l'imprevedibilità nella progressione della sintomatologia suggerisce prudenzialmente di considerare anafilassi anche le reazioni allergiche generalizzate, caratterizzate quindi dal concomitare di un interessamento cutaneo e gastrointestinale, se insorte dopo l'inavvertita assunzione di un allergene conosciuto in un soggetto con pregressa reazione allergica.

In un recente documento volto alla definizione delle indicazioni alla prescrizione ed alla somministrazione dell'adrenalina, prendendo spunto da una definizione di Sampson [6], avevamo definito anafilassi "qualsiasi reazione allergica IgE-mediata che interessi almeno due organi o apparati (cute, gastrointestinale, respiratorio, cardiovascolare, neurologico) o anche la sola insorgenza di ipotensione e shock in un soggetto allergico con storia di recente esposizione all'allergene responsabile" [7]. Con questa definizione era possibile suddividere l'anafilassi in tre gradi: forme lievi, caratterizzate dall'insorgenza di sintomi allergici a carico della cute, dell'apparato gastrointestinale e (limitatamente ad un interessamento nasale) delle vie respiratorie; forme moderate, in cui oltre ai sintomi suddetti si associavano sintomi di interessamento respiratorio anche a carico della laringe e di iniziale interessamento cardiovascolare (aumento della frequenza cardiaca); e forme gravi, nelle quali erano evidenti soprattutto la compromissione dell'apparato respiratorio (difficoltà respiratoria) oltre che quella del sistema cardiovascolare (ipotensione, shock) (Tabella 1).

Tabella 1. Classificazione in gradi dell'anafilassi, basata su manifestazioni cliniche di crescente gravità

Grado	Cutaneo	Gastrointestinale	Respiratorio	Cardiovascolare	Neurologico
L i e v e	1 Prurito e eruzione cutanea (localizzata della faccia, degli occhi, ecc) (orticaria, angioedema localizzato)	Prurito in bocca Lieve gonfiore delle labbra	-	-	-
2	Prurito e eruzione cutanea diffusa (Orticaria Angioedema generalizzato)	Come sopra + dolori addominali e/o nausea e/o vomito	Ostruzione nasale e/o starnuti ripetuti	-	Variazione nel comportamento o malessere
M o d e r a t a	3 Come sopra	Come sopra + vomito ripetuto o rigonfiamento della lingua	Secrezione e marcata ostruzione nasale, sensazione di prurito o gonfiore o ostruzione della gola	Tachicardia (aumento della frequenza cardiaca > 15 battiti/min), pallore	Variazione nel comportamento o malessere più ansia
4	Come sopra	Come sopra + diarrea	Come sopra + raucedine, tosse abbaiaante, difficoltà nel deglutire, o nel respirare, asma, colorito blastro delle unghie o delle labbra (cianosi)	Come sopra + lieve alterazione del ritmo cardiaco o diminuzione della pressione arteriosa	Come sopra + confusione mentale e/o sensazione di morte imminente e/o collasso
G r a v e	5 Come sopra	Come sopra + perdita di controllo dell'intestino	Come sopra + più arresto respiratorio	Severa bradicardia e/o ipotensione o arresto cardiaco	Perdita di coscienza

Del tutto recentemente però è stata proposta una nuova definizione - “l’anafilassi è una seria reazione allergica, rapida nell’esordio e che può essere mortale” - e soprattutto dei nuovi criteri diagnostici (Tabella 2). Questi tendono a semplificare la diagnosi, poiché a grandi linee definiscono reazione allergica generalizzata quei quadri clinici che prima venivano classificati come anafilassi lieve, mentre definiscono anafilassi le restanti situazioni di anafilassi moderata e grave. Tali criteri dovrebbero identificare l’anafilassi in almeno il 95% dei casi [8].

Tabella 2. Criteri per la definizione di anafilassi [8]

L’anafilassi è molto probabile se viene soddisfatto uno dei seguenti 3 criteri

- 1) Esordio acuto (da minuti ad alcune ore) con coinvolgimento della cute o delle mucose o di entrambe (es. orticaria generalizzata, prurito o flushing, rigonfiamento di labbra, lingua, ugola)
E almeno uno dei seguenti
 - a) Compromissione respiratoria (dispnea, broncospasmo, stridore, riduzione del picco di flusso espiratorio, ipossiemia)
 - b) Riduzione della pressione arteriosa o sintomi di disfunzione di organo [ipotonia (collasso), sincope, incontinenza]
- 2) Due o più dei seguenti che si verificano rapidamente dopo l’esposizione a un probabile allergene per quel paziente (da minuti ad alcune ore)
 - a) Interessamento della cute-mucose (come sopra)
 - b) Compromissione respiratoria (come sopra)
 - c) Riduzione della pressione arteriosa o sintomi associati (come sopra)
 - d) Sintomi gastrointestinali persistenti (dolori addominali crampiformi, vomito)
- 3) Riduzione della pressione arteriosa dopo esposizione a un allergene conosciuto per quel paziente (da minuti ad alcune ore)
 - a) Nei lattanti e bambini: bassa pressione sistolica (per l’età) o diminuzione di oltre il 30% della pressione sistolica
 - b) Adulti: pressione sistolica inferiore a 90 mmHg o riduzione di oltre il 30% della pressione basale

Bibliografia

1. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (1998) The diagnosis and management of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 101:S465-S528
2. Rancè F, Kanny G, Moneret-Vautrin DA (1999) Food hypersensitivity in children: clinical aspects and distribution of allergens. *Pediatr Allergy Immunol* 10:33-38
3. Novembre E, Cianferoni A (2000) Anafilassi da alimenti. In: Vierucci A, ed. *Le allergie alimentari*. Editeam, Cento (FE), pp 25-47
4. Johansson SGO, Hourihane JO'B, Bousquet J et al (2001) A revised nomenclature for allergy. *Allergy* 56: 813-824
5. Kidd JM, Cohen SH, Sosman AJ, Fink JN (1983) Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 71:407-411
6. Sampson HA (2003) Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics* 111: 1601-1608
7. Calvani M, Cardinale F, Martelli A et al (2005) Indicazioni alla prescrizione ed alla somministrazione della adrenalina nel bambino affetto da anafilassi. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 3:11-19
8. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL et al (2006) 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* 117: 391-397

3. Aspetti epidemiologici

Ancora oggi non è possibile definire quale sia l'esatta frequenza dell'anafilassi nella popolazione. In generale, si ritiene questa patologia di non raro riscontro, come precedentemente ritenuto, tanto nel bambino quanto nell'adulto. Ad esempio, si stima che la frequenza dell'anafilassi tra le patologie afferenti alle strutture di emergenza nei paesi industrializzati oscilli tra lo 0,09% e il 2,1% [1-3]. Inoltre, il *Food Allergy and Anaphylaxis Network* riporta un'incidenza per la sola anafilassi da alimenti di circa 30 casi/100.000 individui-anno [4]. Alcuni autori si spingono a stimare che nel Nord America circa 2,8-42,7 milioni di persone siano a rischio di anafilassi durante l'intero arco della loro vita [5]. Appare anche immaginabile un aumento in frequenza nelle ultime decadi di questa patologia in parallelo con quello di altre malattie allergiche [6], sì da condurre all'affermazione che essa rappresenta una "afezione dei tempi moderni" [7].

Gli studi di incidenza dell'anafilassi hanno condotto comunque a valutazioni assai differenti, in rapporto all'età della popolazione studiata, al setting operativo, al disegno dello studio e alla definizione stessa adoperata per caratterizzare l'evento. È stato anche sottolineato come, rappresentando l'anafilassi una patologia motivo di consultazione nell'ambito di svariate specialità mediche e setting clinici, è estremamente difficile fornire una definizione che si adatti ad ogni tipo di situazione [8]. Un recente Summary Report, opera di un'apposita Task Force internazionale, ha infatti stigmatizzato come gli studi epidemiologici sull'anafilassi siano stati ostacolati dalla mancanza di una definizione condivisa per questa patologia [8]. Più recentemente, è stata finalmente redatta da parte del medesimo comitato di esperti una griglia di criteri in base ai quali formulare una diagnosi clinica di anafilassi (vedi Tabella 2, Capitolo 2) [9].

A tutt'oggi, molti dei lavori in cui è stata ricercata la frequenza nella popolazione dell'anafilassi sono stati rivolti a studiare specifiche categorie

di pazienti (es. individui afferenti ad un ospedale o al Pronto Soccorso) [2, 10], di eziologia (es. anafilassi da farmaci o da vaccini, anafilassi idiopatica, ecc.) [11-14] o di fenotipo clinico (es. anafilassi con soli sintomi cardiovascolari) [15, 16]. È verosimile che i dati ricavati da pazienti ospedalizzati sottostimino fortemente la reale incidenza del fenomeno, poichè è stato dimostrato che solo una minoranza (7-11%) dei casi di anafilassi identificati in comunità viene ospedalizzato e che sovente questa patologia non viene correttamente riconosciuta dal medico [17, 18]. Infatti, in una rivalutazione di 19.122 visite effettuate presso un dipartimento di emergenza negli Stati Uniti, sono stati identificati 17 casi di anafilassi, solo 4 dei quali erano stati correttamente diagnosticati e codificati [1].

Alcuni studi basati su questionari hanno riportato una prevalenza dello 0,59% nella fascia di età tra 3 e 17 anni [19]. Inoltre, stime indirette basate sulle prescrizioni di adrenalina nella popolazione generale hanno condotto ad un calcolo di prevalenza negli Stati Uniti dello 0,95%, con un picco di frequenza nei primi due anni di vita [20]. Questo porterebbe ad affermare che, approssimativamente, un individuo ogni 100-200 nella popolazione generale sia affetto, o lo sia stato, da anafilassi.

Per quanto concerne l'incidenza, nel complesso gli studi di popolazione sono assai pochi e la maggioranza di essi include pazienti sia pediatrici che adulti e ha un disegno retrospettivo. Un ulteriore problema è rappresentato dal fatto che in alcuni studi viene separata la valutazione della "incidenza" (intesa come numero di nuovi casi di anafilassi occorsi nella popolazione in un determinato arco di tempo) da quella della "occurrence" (intesa come numero di residenti con almeno un episodio di anafilassi, oppure come casi cumulativi di anafilassi, occorsi nella popolazione in un determinato arco di tempo) [17, 18], mentre in altri non viene operata alcuna distinzione tra queste due stime [21, 22].

Pertanto, risulta piuttosto difficile ricavare dalla letteratura dati di frequenza applicabili alla popolazione pediatrica generale. Grossolanamente si può ritenere che l'incidenza reale dell'anafilassi oscilli tra 3,2/100.000 e 90/100.000 casi/anno [1, 10, 15-18, 21, 22]. Limitandosi comunque a considerare solo gli studi di popolazione più recenti e nei quali siano stati inclusi tutti i casi di anafilassi, a prescindere dalla presenza o meno di interessamento cardio-circolatorio (rilevabile in non più del 10-25% del totale dei casi) [17, 18, 21, 22], i pochi lavori disponibili sono quello di Yocum [17], Mullins [18], Bohlke [21] e Peng [22] che hanno riportato un'incidenza rispettivamente di 21,0/100.000, 9,9/100.000, 10,5/100.000 e 8,4/100.000 individui-anno. Va segnalato, comunque, che di questi studi solo quello di Bohlke e coll. [21] ha avuto per oggetto una popolazione esclusivamente

pediatrica. Tale lavoro è stato svolto negli Stati Uniti su 229.422 bambini e adolescenti utilizzando i codici di patologia ICD-9. L'algoritmo diagnostico utilizzato dagli autori assegnava una diagnosi di anafilassi ("probabile" o "possibile") ai casi di reazioni da ipersensibilità con interessamento di almeno 2 apparati su 4 (cute, respiratorio, cardiovascolare e gastro-intestinale) occorsi entro 4 ore dall'esposizione oppure, nei casi più tardivi o con interessamento di un solo organo di shock, ai casi comunque trattati con terapia specifica di emergenza. Vennero così identificati 67 casi attraverso un codice di diagnosi specifico per l'anafilassi (995.0 e correlati), cui si aggiunsero altri 18 casi probabili o possibili individuati attraverso codici non specifici in un campione di pazienti con diagnosi diversa da quella di anafilassi. Questo portò gli autori, attraverso un'estrapolazione matematica, ad una stima di circa 6 volte superiore rispetto a quella iniziale, formulata attraverso criteri diagnostici più restrittivi.

Basandosi sui risultati di quest'ultimo studio, con una certa approssimazione, si può ritenere che l'incidenza dell'anafilassi nell'età evolutiva sia di almeno 10-15 casi/100.000 l'anno. Nella casistica di Bohlke e coll. [21] il 42,4 degli episodi di anafilassi aveva come trigger un alimento; ciò porterebbe a calcolare l'incidenza dell'anafilassi da trofoallergeni in circa 4-6 casi/100.000 l'anno.

Per quanto concerne l'incidenza in rapporto alla specifica eziologia, studi anche recenti indicherebbero che la probabilità di manifestare un episodio di anafilassi per il bambino con allergia alimentare è intorno al 5% [23]. Comunque, la frequenza con cui l'anafilassi colpisce il paziente con allergia alimentare varia probabilmente in rapporto all'allergene sensibilizzante e sembra essere particolarmente elevata negli allergici alle arachidi e al pesce. Infatti, pazienti con allergia "*self-reported*" alle arachidi e frutta secca arruolati nel *Food Allergy and Anaphylaxis Network* sono risultati avere sintomi sistemici (interessamento di almeno 2 organi o apparati) dopo contatto con l'alimento in circa la metà dei casi [24]. Analogamente, in pazienti con allergia ai prodotti ittici, sono stati riportati sintomi respiratori gravi come costrizione in gola o dispnea nel 50% dei casi [25]. Per converso, la frequenza di anafilassi come sintomo di presentazione in bambini con allergia al latte vaccino, sembra essere intorno al 9% [26]. Per quanto riguarda l'anafilassi da immunoterapia specifica (ITS), questa varia nelle diverse casistiche dallo 0,01% al 6% circa di tutti i pazienti trattati, ove si adoperino estratti ritardo e schemi terapeutici convenzionali [27, 28]. Sommariamente si può affermare che la probabilità di reazioni sistemiche dopo ITS iniettabile sia dello 0,5%, con una frequenza di fatalità di circa 1/2.5 milioni di dosi [29]. Molto più contenuta sembra essere invece la fre-

quenza di anafilassi dopo vaccinazione, che in un recente studio di sorveglianza americano è risultata essere di soli 5 casi su 2.226.907 bambini e di 0,6/1.000.000 di dosi [13]. Per quanto concerne l'allergia ai β -lattamici, una reazione anafilattica è riportata nello 0,2% dei pazienti (in pratica 1 bambino ogni 500) in trattamento con benzatin-penicillina (pari a 1.2/10.000 iniezioni), con una frequenza di fatalità dello 0,05% (pari a 0.3/10.000 dosi somministrate) [30]. Non infrequente, sebbene più rara rispetto all'adulto, sembra essere l'anafilassi da imenotteri nel bambino, con una probabilità dell'1,7% in soggetti con anamnesi di reazioni locali e/o generali dopo punture d'insetti [31]. Infine, per quanto riguarda l'allergia al lattice, una reazione anafilattica è riportata fin nel 30% dei casi come sintomo di presentazione clinica [32].

Per quanto concerne il rischio di ricorrenza dell'anafilassi, Mullins ha riportato una recidiva nel 42% dei pazienti, con una incidenza di 1 episodio ogni 12 pazienti/anno e una frequenza superiore nei pazienti con allergia al grano e anafilassi da sforzo [18]. Altri autori hanno riportato una frequenza di recidive dal 27 al 54% [33-35]. In particolare, Cianferoni et al., con uno studio longitudinale di 7 anni, hanno osservato che le recidive di anafilassi sono più frequenti nei pazienti con dermatite atopica e in quelli che al follow-up presentano orticaria-angioedema [33].

Di fatto, l'anafilassi sembra raramente tradursi in un evento fatale. Nelle varie casistiche la frequenza di mortalità oscilla tra lo 0 e il 2% [1, 2, 17, 18, 21, 22, 36-38]. Un'analisi per gran parte retrospettiva, svolta attraverso i certificati di morte sull'intera popolazione di età 1-15 anni del Regno Unito nel decennio 1990-2000, ha identificato solo 8 casi di decesso per allergia alimentare, portando ad una stima di 0,006/100.000 bambini-anno [39]. Per quanto riguarda gli alimenti, Sampson ha identificato come fattori di rischio per anafilassi grave o fatale 4 fattori: la storia personale di atopia, l'età (in particolare quella adolescenziale), la presenza di asma e il particolare alimento sensibilizzante (in particolare la frutta secca) [35, 40-42].

Bibliografia

1. Klein JS, Yokum MW (1995) Underreporting of anaphylaxis in a community emergency room. *J Allergy Clin Immunol* 95:637-638
2. Brown AF, McKinnon D, Chu K (2001) Emergency department anaphylaxis: a review of 142 patients in a single year. *J Allergy Clin Immunol* 108: 861-866
3. Gaeta TJ, Roberts J, Clark S et al (2001) Management of acute allergic reactions and anaphylaxis in the emergency department between 1992-1998 (abstract). *Acad Emerg*

Med 8:449

4. Sito web del Food Allergy and Anaphylaxis Network. <http://www.foodallergy.org/anaphylaxis.html> (accesso effettuato il 12 giugno 2006)
5. Matasar MJ, Neugut AI (2003) Epidemiology of anaphylaxis in the United States. *Curr Allergy Asthma Rep* 3:30-35
6. Sheikh A, Alves B (2000) Hospital admissions for acute anaphylaxis: time trend study. *Br Med J* 320: 1441
7. Simons FER (2006) Anaphylaxis, killer allergy: long term management in the community. *J Allergy Clin Immunol* 117:367-377
8. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Bock SA et al (2005) Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol* 115:584-591
9. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL et al (2006) 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* 117:391-397
10. Sorenson HAT, Nielson B, Nielson JO (1989) Anaphylactic shock occurring outside hospitals. *Allergy* 44:288-290
11. Settupane GA, Newstead GJ, Boyd GK (1972) Frequency of Hymenoptera allergy in an atopic and normal population. *J Allergy Clin Immunol* 50:146-150
12. van der Klauw MM, Stricker BH, Herings RM et al (1993) A population based case-cohort study of drug-induced anaphylaxis. *Br J Pharmacol* 35:400-408
13. Bohlke K, Davis RL, Marcy SM et al (2003) Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics* 112:815-820
14. Patterson R, Hogan MB, Yarnold PR et al (1995) Idiopathic anaphylaxis: an attempt to estimate the incidence in the United States. *Arch Intern Med* 155:869-871
15. Helbling A, Hurni T, Mueller UR et al (2004) Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940,000 inhabitants of the Swiss Canton Bern. *Clin Exp Allergy* 34:285-290
16. Gupta R, Sheick A, Strachan DP et al (2004) Burden of allergic disease in the UK: secondary analysis of national databases. *Clin Exp Allergy* 34:520-526
17. Yocum MW, Butterfield JH, Klein JS et al (1999) Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: a population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 104:452-456
18. Mullins RJ (2003) Anaphylaxis: risk factors for recurrence. *Clin Exp Allergy* 33: 1033-1040
19. Boros CA, Kay D, Gold MS (2000) Parent reported allergy and anaphylaxis in 4173 South Australian children. *J Paediatr Child Health* 36:36-40
20. Simons FE, Peterson S, Black CD (2002) Epinephrine dispensing patterns for an out-of-hospital population: a novel approach to studying the epidemiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 110:647-651
21. Bohlke K, Davis RL, deStefano F et al (2004) Epidemiology of anaphylaxis among children enrolled in a health maintenance organization. *J Allergy Clin Immunol* 113:536-542
22. Peng MM, Jick H (2004) A population-based study of the incidence, cause, and severity of anaphylaxis in the United Kingdom. *Arch Intern Med* 164:317-319
23. Rance F, Grandmottet X, Grandjean H (2005) Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France. *Clin Exp Allergy* 35:167-172
24. Sicherer SH, Furlong TJ, Munoz-Furlong A et al (2001) A voluntary registry for peanut and tree nut allergy: characteristics of the first 5149 registrants. *J Allergy Clin Immunol* 108:128-132

25. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Sampson HA (2004) Prevalence of seafood allergy in the United States determined by a random telephone survey. *J Allergy Clin Immunol* 114:159-165
26. Goldman AS, Anderson DW Jr, Sellers WA et al (1963) Milk allergy. I. Oral challenge with milk and isolated milk proteins in allergic children. *Pediatrics* 32:425-443
27. Nettis E, Giordano D, Ferrannini A et al (2003) Systemic reactions to allergen immunotherapy: a review of the literature. *Immunoph Immunotoxicol* 25:1-11
28. Nettis E, Giordano D, Pannofino A et al (2002) Safety of inhalant allergen immunotherapy with mass units-standardized extracts. *Clin Exp Allergy* 32:1745-1749
29. AA VV (2005) The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 115 [Suppl]:S483-S523
30. International Rheumatic Fever Study Group (1991) Allergic reactions to long-term benzathine penicillin prophylaxis for rheumatic fever. *Lancet* 337:1308-1310
31. Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R et al (1998) Epidemiology of insect venom sensitivity in children and its correlation to clinical and atopic features. *Clin Exp Allergy* 28:834-838
32. Kwittken PL, Sweinberg SK, Campbell DE et al (1995) Latex hypersensitivity in children: clinical presentation and detection of latex-specific immunoglobulin E. *Pediatrics* 95:693-699
33. Cianferoni A, Novembre E, Pucci N et al (2004) Anaphylaxis: a 7-year follow-up survey of 46 children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 92:464-468
34. Gold MS, Sainsbury R (2000) First aid anaphylaxis management in children who were prescribed an adrenaline autoinjector device (EpiPen). *J Allergy Clin Immunol* 106:171-176
35. Mehl A, Wahn U, Niggemann B (2005) Anaphylactic reactions in children - a questionnaire-based survey in Germany. *Allergy* 60:1440-1445
36. Lee JM, Greenes DS (2000) Bifasic anaphylactic reactions in pediatrics. *Pediatrics* 106:762-766
37. Braganza SC, Acworth JP, McKinnon DR et al (2006) Paediatric emergency department anaphylaxis: different patterns from adults. *Arch Dis Child* 91:159-163
38. Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J et al (2005) Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy* 60:443-451
39. Macdougall CE, Cant AJ, Colver AF (2002) How dangerous is food allergy in childhood? The incidence of severe and fatal allergic reactions across the UK and Ireland. *Arch Dis Child* 86:236-239
40. Sampson HA (2003) Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics* 111:1601-1608
41. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP (1992) Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 327:380-384
42. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA (2001) Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 107:191-193

4. Epidemiologia in Italia

Fornire dei dati epidemiologici sull'anafilassi è complicato per diversi motivi: in primo luogo, non esiste una definizione di anafilassi universalmente accettata e, poiché nel tempo sono state proposte diverse definizioni, i dati epidemiologici disponibili in letteratura variano ovviamente anche sulla base della definizione adottata. I risultati degli studi sono, inoltre, diversi a seconda della popolazione utilizzata. Infine, gli studi più spesso sono stati eseguiti su popolazione selezionata, perché arruolata in un Ospedale, in un Pronto Soccorso o presso ambulatori specialistici o di pediatria generale.

Nonostante sia la più grave e temuta manifestazione delle allergie, i dati sull'epidemiologia dell'anafilassi sono veramente pochi, in specie nella età pediatrica, e pochissimi fanno riferimento alla popolazione italiana.

Novembre ha valutato gli aspetti clinici e allergologici di 76 bambini affetti da 95 episodi di anafilassi afferiti presso il servizio di allergologia dell'Ospedale Meyer di Firenze. Le cause più probabili erano gli alimenti (57%), il veleno degli imenotteri (12%), i farmaci (11%), l'esercizio (9%), mentre nel 6% dei casi la causa era idiopatica. Tra gli alimenti più comuni vi erano il latte e i pesci, che da soli costituivano circa il 50% delle cause. Solo nel 62% dei casi gli episodi venivano trattati in un Pronto Soccorso o comunque in Ospedale [1]. Sempre gli stessi autori hanno pubblicato successivamente uno studio retrospettivo, analizzando gli aspetti clinici di 117 pazienti adulti affetti da anafilassi afferiti in un periodo di 11 anni presso un Ospedale Universitario. Gli autori sottolineano come la gran parte degli episodi (63%) si fossero verificati a casa. In questa popolazione di adulti, l'eziologia più frequente erano i farmaci (49%), seguita dal veleno di insetti (29%), mentre gli alimenti erano responsabili solo dell'8% degli episodi [2].

Di recente, la Commissione per le Allergie Alimentari, Anafilassi e Dermatite Atopica della SIAP ha condotto una indagine conoscitiva multicentrica, tuttora in corso, cui hanno partecipato 26 centri distribuiti in tutta

Italia allo scopo di acquisire una casistica sufficiente ad indagare le caratteristiche dell'anafilassi, diagnosticata secondo la più recente definizione [3], e delle reazioni allergiche generalizzate in età pediatrica in Italia. Un'analisi preliminare dei 140 bambini (età media 5,2 anni) arruolati alla data del 13 marzo 2006, di cui 97 affetti da anafilassi e 43 da allergia generalizzata, ha mostrato una prevalenza del sesso maschile (70,7%). In analogia con quanto pubblicato da Novembre, solo nel 66% dei casi i bambini sono stati condotti al Pronto Soccorso, e di questi solo il 35% sono stati ricoverati.

La diagnosi di anafilassi o reazione allergica generalizzata è stata posta nel 35% dei casi dal medico del Pronto Soccorso, ma nel 24% dei casi solo a distanza di tempo (Fig. 1). Il latte e i suoi derivati sono gli alimenti più frequentemente responsabili, sia nei bambini affetti da anafilassi che da allergia generalizzata, cui seguono l'uovo, i semi e i pesci (Fig. 2). Le recidive sono significativamente più frequenti nei bambini affetti da anafilassi rispetto a quelli con allergia generalizzata: ben 52/96 bambini con anafilassi avevano avuto un altro episodio simile contro 14/41 dei bambini con allergia generalizzata ($p = 0,03$). D'altra parte, la gravità della reazione successiva è simile nei bambini affetti da anafilassi o reazione allergica generalizzata: in pratica, aver avuto una reazione allergica generalizzata, non di tipo anafilattico, espone allo stesso rischio di un'eventuale successiva anafilassi che aver avuto una precedente anafilassi (Fig. 3).

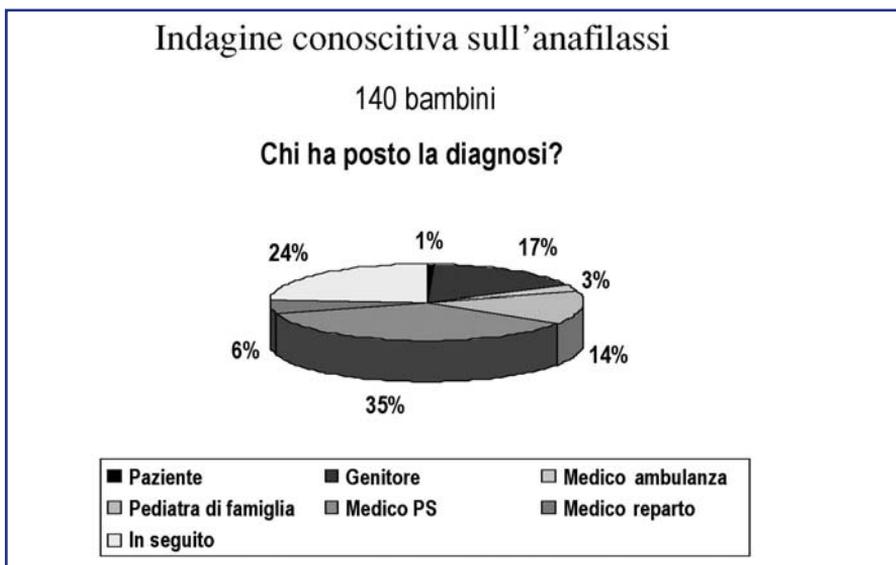


Fig. 1. Indagine conoscitiva sull'anafilassi: diagnosi

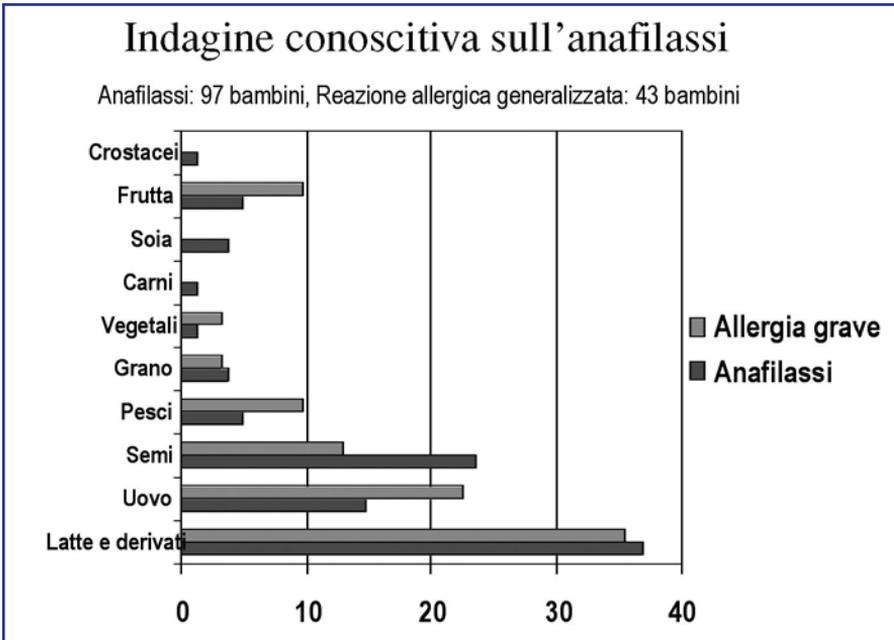


Fig. 2. Indagine conoscitiva sull'anafilassi: cibi in causa

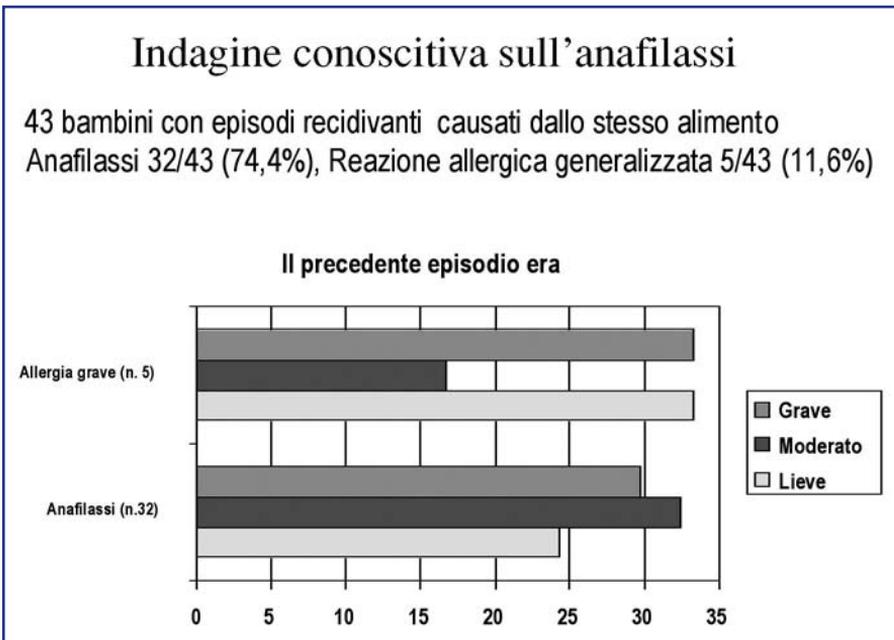


Fig. 3. Indagine conoscitiva sull'anafilassi: recidive

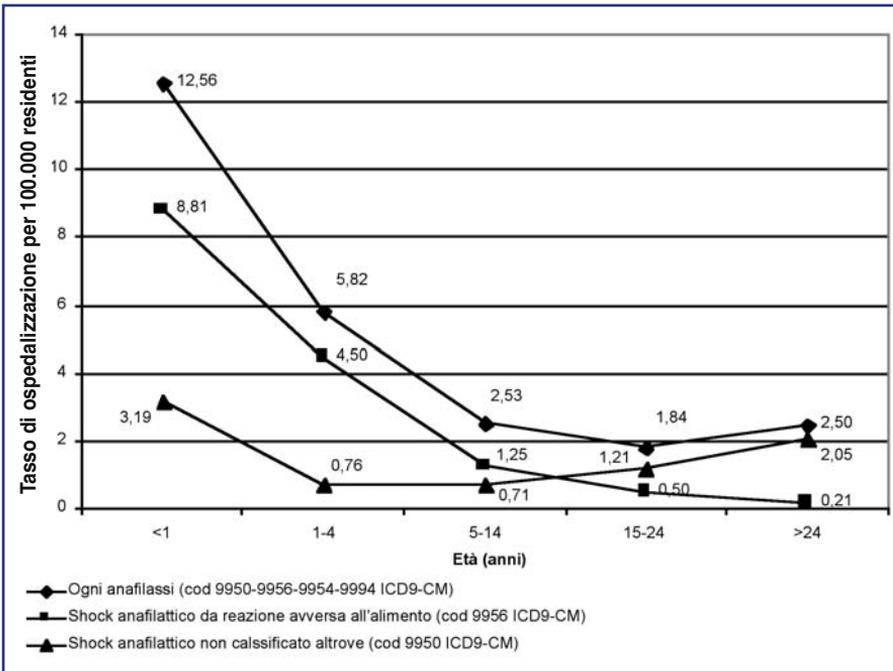
Pochissimi poi sono gli studi epidemiologici sull'anafilassi eseguiti sulla popolazione generale [4-7], in specie se esclusivamente pediatrica, e solo uno ci risulta eseguito sulla popolazione italiana. Tale studio [8] è stato eseguito interrogando il sito del Ministero della Salute, dove sono registrate tutte le diagnosi principali delle Schede di Dimissione Ospedaliera provenienti da tutti gli ospedali italiani, sia in regime di ricovero ordinario che di day hospital. Sono stati ricercati nelle diagnosi principali i quattro codici ICD-9-CM mediante i quali è possibile registrare un caso di anafilassi [9], ovvero il 995.0 (Altro shock anafilattico, non classificato altrove), il 995.4 (Shock da anestesia, non specificato altrove), il 995.6 (Shock anafilattico da reazioni avverse all'alimento non specificato) e il 999.4 (Shock anafilattico da siero, non classificato altrove), nel triennio 2001-2003, gli ultimi 3 anni disponibili. Obiettivo principale dello studio era quello di acquisire dati circa l'incidenza di ospedalizzazione per anafilassi. Obiettivi secondari quelli di identificare i codici ICD-9 più frequentemente utilizzati, il tipo di ospedalizzazione e la mortalità per tali cause. Si è ricercata inoltre la mortalità per anafilassi utilizzando la classificazione delle malattie, traumatismi e cause di morte [10] mediante la ricerca dei codici 995.0 (Shock anafilattico) 995.1 (edema angioneurotico), 995.2 (Effetti nocivi non specificati di farmaci, medicinali e prodotti biologici), il 493.0 (asma estrinseco), il 493.1 (asma intrinseco) e il 493.9 (asma, non specificato) interrogando l'ISTAT, che ha fornito brevi manu le informazioni relative al triennio 2000-2002, perché i dati del 2003 non erano ancora disponibili.

Il numero complessivo dei codici di anafilassi ritrovati tra i ricoverati nel triennio studiato è stato di 4601 ricoveri in regime ordinario o di day hospital. Complessivamente circa 1/5 degli episodi di anafilassi (909) si verificano nella fascia di età 0-14 anni (circa 300 casi/anno) e 350 nella fascia di età 15-24 anni. Suddividendo ulteriormente l'età pediatrica e il tipo di diagnosi principale, si osserva che l'anafilassi da alimenti (995.6) prevale in tutte le fasce dell'età pediatrica, cui segue l'anafilassi non specificata (995.0), che diviene più frequente nella fascia di età 15-24 anni (Tabella 1). L'anafilassi da siero, sotto il cui codice vengono probabilmente archiviate anche le reazioni ai vaccini, è piuttosto rara nel primo anno di vita, e diviene più frequente in specie nelle fasce di età 1-4 anni e soprattutto 5-14 anni. Rarissimi infine sono i casi denunciati di anafilassi da anestesia.

L'ospedalizzazione per anafilassi è maggiore nei primi anni di vita, e in particolare nel primo anno di vita, dove raggiunge valori oscillanti tra i 10,7 casi del 2001 e 15,9 /100.000 bambini del 2002, un'incidenza 6-8 volte superiore a quella che si riscontra nella fascia di età 5-14 anni (circa 2,5 casi/100.000 bambini). Nella Figura 4 sono riportati i tassi di ospedaliza-

Tabella 1. Ricoveri per anafilassi per classe di età e causa. Italia 2003

Età	Shock anafilattico non specificato (Cod. 995-0 ICD-9 CM)		Shock anafilattico da reazioni avverse all'alimento (Cod 995.4 ICD-9 CM)		Shock da anestesia non classificato altrove (Cod 999.4 ICD-9 CM)		Shock anafilattico da siero non classificato altrove (Cod 995-6ICD-9 CM)		Totale
	N	%	N	%	N	%	N	%	
< 1	17	25,4	47	70,1	1	1,5	2	3,0	67
1-4	16	13,0	95	77,2	0	0	12	9,8	123
5-14	39	28,1	69	49,6	2	1,4	29	20,9	139
15-24	147	33,2	242	54,6	5	1,1	49	11,1	443

**Fig. 4.** Tasso di ospedalizzazione per anafilassi per i codici ICD9 CM 995.0 e 995.6 e cumulativa (995.0, 995.6, 995.4, 999.4), suddivisa per fasce di età. Italia, 2003

zione per classi d'età relativi al 2003. Il fenomeno nei primi anni di vita è ben superiore anche a quello riscontrabile nelle età successive (1,8/100.000 nella fascia di età 15-24 anni e 2,5/100.000 nella fascia di età > 24 anni, $p < 0,001$). Contribuisce a questa maggiore incidenza certamente il gran numero di anafilassi da alimenti, frequente nei primi 4 anni di vita, ma

soprattutto nei bambini di età inferiore a 1 anno, mentre dopo i 14 anni appare sempre meno frequente con un'incidenza di circa 0,2 casi/100.000 nell'età adulta ($p < 0,001$). Anche l'anafilassi da causa indeterminata appare lievemente più frequente nel primo anno di vita, la sua incidenza diminuisce nelle successive fasce di età pediatrica e aumenta nuovamente oltre i 24 anni ($p < 0,001$). L'anafilassi da siero (999.4) è piuttosto rara (Fig. 5): nel triennio esaminato sono stati rilevati 208 casi. Nel 2003, la sua incidenza è maggiore nell'età pediatrica, in particolare nelle fasce di età di 1-4 anni (0,57 casi/100.000 bambini) e 5-14 anni (0,53 casi/100.000 bambini). L'anafilassi da anestesia è ancora più raramente denunciata, 99 casi nel triennio, di cui solo 10 in bambini di età inferiore a 14 anni.

Il sesso maschile sembra essere più frequentemente colpito nell'anafilassi, in special modo nell'anafilassi da alimenti (500 maschi vs 368 femmine nel triennio esaminato) in tutte le fasce della età pediatrica, mentre appare solo lievemente più frequente nell'anafilassi non specificata (1.864 vs 1.562). Allo stesso modo prevale nei rari casi di shock anafilattico da anestesia registrati nell'età pediatrica, mentre al contrario è più frequente il sesso femminile in età adulta (20/31 dei casi denunciati nella fascia di età > 24 anni nel 2003). Per quanto riguarda lo shock da siero, vi è una lieve prevalenza del sesso maschile in tutte le fasce di età.

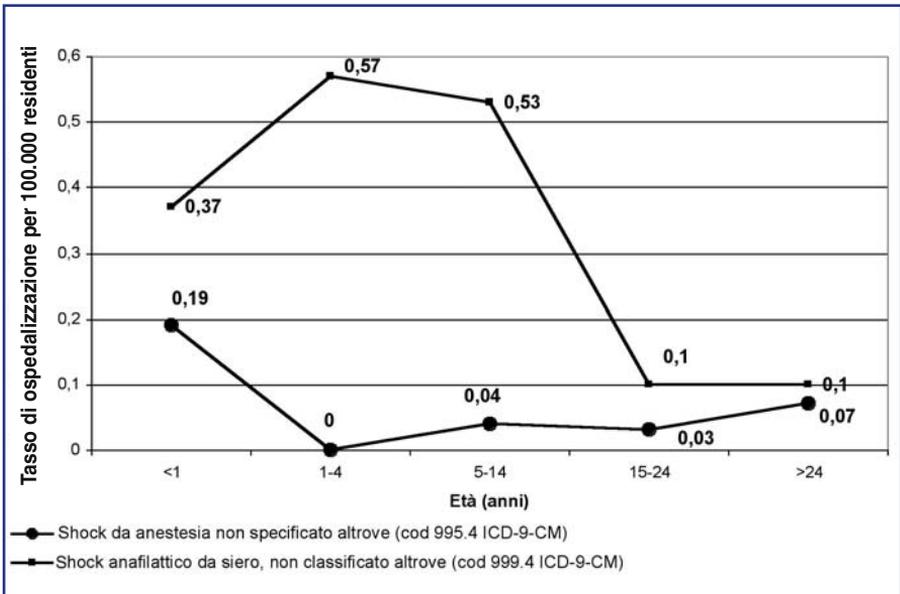


Fig. 5. Tasso di ospedalizzazione per anafilassi per i codici ICD9 CM 995.4 e 999.4, suddivisa per fasce di età. Italia, 2003

Sul totale delle dimissioni con i quattro codici di anafilassi nel triennio 2001-2003, la gran parte dei ricoveri avviene sotto forma di ricovero ordinario (79,1%), in specie nel primo anno di vita, mentre nelle altre fasce di età il 20% circa delle diagnosi provengono da dimissioni dai day hospital, sia nell'età pediatrica che negli adulti (Tabella 2). In particolare, per i codici 995.0 e 995.6 si sono registrate 837 dimissioni da day hospital su 4.294 (19,5%). Le diagnosi di anafilassi da alimenti derivano più spesso da day hospital (279/868, 32,1%) che non quelle di shock non specificato (556/3.426, 16,3%) ($p < 0,001$). L'utilizzo del day hospital per le diagnosi di anafilassi è maggiore nell'età pediatrica, con un picco nella fascia di età 5-14 anni, dove raggiunge circa il 50%, e diminuisce progressivamente nell'età adulta (Fig. 6).

Complessivamente, nei 3 anni in studio, l'ospedalizzazione per anafilassi è stata di 3,7 casi su 100.000 bambini di 0-14 anni (Tabella 3), circa il doppio di quella riscontrata nella fascia di età 15-24 anni (circa 1,7 casi su 100.000) e superiore anche a quella riscontrata nel gruppo di età superiore ai 24 anni (circa 2,5 casi su 100.000), senza grandi variazioni negli anni.

Per quanto riguarda la mortalità nell'età pediatrica nel triennio 2000-2002 sono stati riscontrati due decessi, uno per anafilassi da alimenti e uno per allergia a farmaci. Volendo considerare l'allergia ai farmaci una proba-

Tabella 2. Ricoveri per anafilassi in Italia, suddivisi per fasce di età e per regime di ricovero

Età/ anni	2001		2002		2003		Totale	
	Ricovero ordinario	Day hospital	Ricovero ordinario	Day hospital	Ricovero ordinario	Day hospital	Ricovero ordinario	Day hospital
Meno di 1 anno	50	8	72	11	57	10	179	20
Da 1 a 4 anni	40	31	54	42	50	73	144	146
Da 5 a 14 anni	90	34	93	55	86	53	269	142
Da 15 a 24 anni	90	28	88	30	77	37	255	95
Da 25 a 44 anni	283	69	271	78	237	83	791	230
Da 45 a 64 anni	365	59	364	67	353	84	1082	210
Oltre 65 anni	312	33	332	33	276	43	920	109
Totale	1230	262	1274	316	1136	383	3640	961

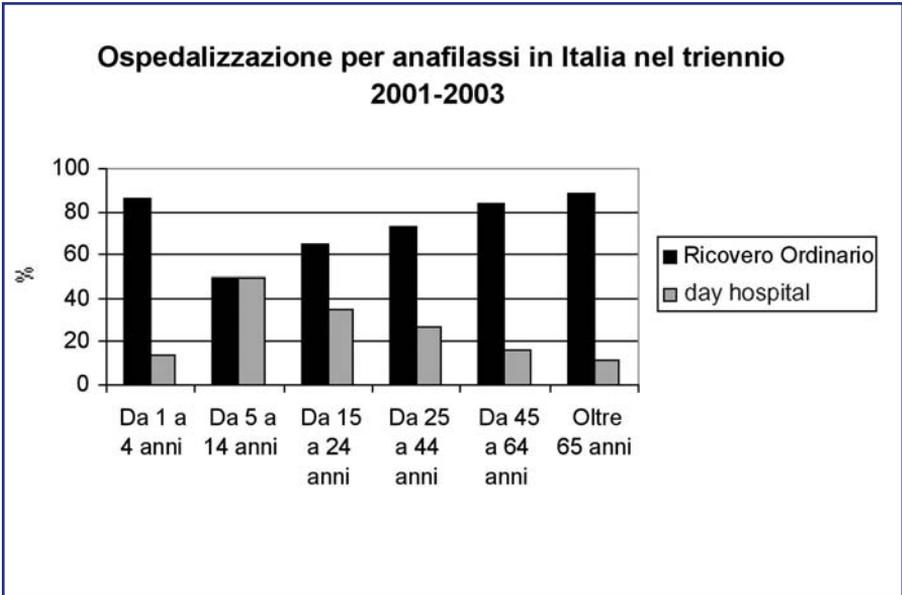


Fig. 6. Percentuali di ospedalizzazione ordinaria e day hospital in Italia

bile reazione anafilattica, la mortalità è quindi di 1:404 dimissioni per i codici considerati, pari a un tasso di 0,01 casi/100.000 bambini di età 0-14 anni. Nello stesso periodo risultano deceduti anche 7 bambini per asma nella fascia di età 0-14 anni, di cui 6 con diagnosi di asma estrinseco (493.0) e 1 con asma non specificato (493.9). Oltre i 14 anni risultano invece 40 decessi, 32 per shock anafilattico (che nei codici ISTAT comprende sia l'anafilassi da alimenti che l'anafilassi non specificata), 1 per shock anafilattico da anestesia, 1 per anafilassi da siero, 2 per edema angioneurotico, 4 per allergie ai farmaci. La mortalità nella fascia di età superiore a 14 anni è quindi di 1:93 dimissioni, pari a un tasso di 0,02 casi/100.000 persone di > 14 anni.

Lo studio, come riconosciuto dagli stessi autori, probabilmente sottostima la reale incidenza dell'anafilassi nella popolazione poiché, anche se solo una parte delle diagnosi dei codici ICD-9 corrispondenti a diagnosi di anafilassi poste in ospedale vengono successivamente confermate ad un'attenta revisione della cartella clinica [5, 7], questa sovrastima probabilmente compensa solo in parte la ben maggiore sottostima della diagnosi di anafilassi. Come detto prima, infatti, solo circa il 60% dei bambini affetti da anafilassi si reca in ospedale. Quindi i casi ospedalizzati, e rilevati nel presente studio, probabilmente costituiscono poco più della metà dei bambini effettivamente affetti da anafilassi.

Tabella 3. Tasso di ospedalizzazione per anafilassi suddivisa per classe di età. Italia, 2001-2003

Età (anni)	2001		2002		2003		2001-03		
	N.	Popolazione residente	Tasso per 100.000 residenti	Popolazione residente	Tasso per 100.000 residenti	N.	Popolazione residente	Tasso per 100.000 residenti	Tasso totale
0-14	253	8.303.904	3,05	8.109.389	4,03	329	8.148.138	4,04	3,71
15-24	118	6.601.630	1,79	6.345.415	1,86	114	6.185.307	1,84	1,83
> 24	1121	42.938.483	2,61	42.538.938	2,69	1.076	42.987.625	2,50	2,60
Totale	1492	57.844.017	2,58	56.993.742	2,79	1519	57.321.070	2,65	2,67

Inoltre, con discreta frequenza l'anafilassi non viene affatto diagnosticata anche tra i bambini condotti al Pronto Soccorso: Bohlke [7], effettuando una revisione di cartelle cliniche di bambini dimessi con altri codici diagnostici, come allergia non specificata (995.3) o orticaria non specificata (708.9) ecc, ha riscontrato un numero di casi tale da far aumentare l'incidenza di anafilassi addirittura di 7 volte.

La mortalità per anafilassi riscontrata nello studio italiano, complessivamente 42 tra adulti e bambini in un periodo di 3 anni, appare più bassa di quella riscontrata in altri studi. La *Food Allergy Network*, ad esempio, stima possibile il verificarsi negli Stati Uniti di 150-200 decessi l'anno solo per l'anafilassi da alimenti [11]. Estrapolando tale incidenza alla popolazione italiana, ci saremmo aspettati per la sola anafilassi da alimenti 30-40 decessi l'anno [12], mentre lo studio italiano ha evidenziato nel triennio esaminato in media 14 decessi l'anno, per anafilassi di ogni causa. È da segnalare tuttavia che le considerazioni del *Food Allergy Network* si basano sullo studio di Yokum [4], quello che segnala la mortalità per anafilassi più elevata in letteratura (1 caso su 154; 0,65%): altri studi invece hanno riportato incidenze più simili allo studio italiano, che è di 1/454 bambini (0,22%): ovvero 1/675 (0,14%) nello studio di Peng [5], 0/85 nello studio di Bohlke [7], 0/368 nello studio di Mullins [13]. Merita menzione il fatto che lo studio di Yokum è stato realizzato su una piccola popolazione (1.255 residenti) e che l'elevata mortalità in realtà è la conseguenza di un unico caso di edema laringeo insorto durante l'esercizio.

D'altra parte è certamente possibile che la sottodiagnosi di anafilassi, molto probabile nello studio di Calvani [12], abbia comportato una sottodiagnosi anche della mortalità per anafilassi: è da ricordare che la morte per anafilassi è frequentemente dovuta ad asma o shock, e merita sottolineare che nel periodo dello studio sono deceduti ben 13 bambini per asma e 24 per "shock senza menzione di trauma" (Cod 785.5), due codici che potrebbero nascondere qualche episodio di anafilassi.

Bibliografia

1. Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R et al (1998) Anaphylaxis in children: clinical and allergological features. *Pediatrics* 101:1-8
2. Cianferoni A, Novembre E, Mugnaini Lombardi E et al (2001) Clinical features of acute anaphylaxis in patients admitted to a university hospital: an 11-year retrospective review (1985-1996). *Ann Allergy Asthma Immunol* 87:27-32
3. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL et al (2006) 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* 117:391-397
4. Yokum MW, Butterfield JH, Klein JS et al (1999) Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: a population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 104:452-456
 5. Peng MM, Jick H (2004) A population- based study of the incidence, cause, and severity of anaphylaxis in the United Kingdom. *Arch Intern Med* 164:317-319
 6. Boros CA, Kay D, Gold MS (2000) Parent reported allergy and anaphylaxis in 4173 South Australian children. *J Paediatr Child Health* 36:3640
 7. Bohlke K, Davis RL, De Stefano F et al (2004) Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization. *J Allergy Clin Immunol* 113:536-542
 8. Calvani M, Di Lallo D, Spinelli A, Polo A (2006) Epidemiologia della anafilassi in Italia. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 5:23-28
 9. Ministero della Salute (2004) Classificazione delle malattie, dei traumatismi, degli interventi chirurgici e delle procedure diagnostiche e terapeutiche (Versione italiana della ICD-9-CM). Roma, Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato
 10. ISTAT (1979) Classificazioni delle malattie, traumatismi e cause di morte. IX Revisione 1975. Volume 1 e 2. Roma
 11. <http://www.foodallergy.org/anaphylaxis.html> (Sito web del Food Allergy and Anaphylaxis Network, accesso effettuato il 31 dicembre 2004)
 12. Calvani M, Cardinale F, Martelli A et al (2005) Indicazioni alla prescrizione ed alla somministrazione della adrenalina nel bambino affetto da anafilassi. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 3:4-10
 13. Mullins RJ (2003) Anaphylaxis: risk factors for recurrence. *Clin Exp Allergy* 33:1033-1040

5. Eziologia

Il capitolo sull'eziologia comprende la citazione ed il commento dei principali studi pediatrici di popolazione sulle cause di anafilassi pubblicati negli ultimi 10 anni; vengono quindi distinte ed approfondite sezioni relative ai singoli fattori eziologici, così come specificati negli studi succitati oltreché da altre fonti bibliografiche.

Citiamo di seguito gli studi che consentono di stabilire la prevalenza dei singoli fattori eziologici dell'anafilassi nel bambino, e a confronto nell'adulto, nel mondo occidentale.

Nello studio di Novembre [1] sono descritti 95 episodi di anafilassi in 76 bambini di età media di 6,1 anni (range 1 mese-16 anni) afferiti a un centro allergologico dal 1994 al 1996. Nel 57% dei casi (54 bambini) il fattore causale era stato un alimento; nell'11% (10 casi) si trattava di farmaci; nel 12% (11 casi) veleno di insetti. Nella Tabella 1 è riportata l'eziologia nell'intera casistica. I singoli fattori sono descritti in dettaglio nelle sezioni specifiche.

In un lavoro successivo retrospettivo di Cianferoni [2] sono descritti 113 episodi di anafilassi in 107 pazienti adulti (età media 42 anni) afferiti a un pronto soccorso dal 1985 al 1996, e con diagnosi di anafilassi: in questo caso i farmaci sono al primo posto (49%; 52 casi), seguiti dal veleno di imenotteri (29%; 31 casi) e solo al terzo posto gli alimenti con l'8% (9 casi). Da notare anche, nel raffronto tra le 2 fasce di età, il 6% (7 casi) per immunoterapie specifiche (ITS) nel gruppo adulto contro l'1% nel gruppo pediatrico.

Lo studio di popolazione di Bohlke [3], più recente, si è svolto su circa 230.000 bambini ed adolescenti statunitensi fino a 18 anni, seguiti per un periodo di 6 anni, dal 1991 al 1997. Sono stati individuati complessivamente 85 episodi di anafilassi: come si vede nella Figura 1, gli alimenti sono al primo posto seguiti da punture di insetti e farmaci.

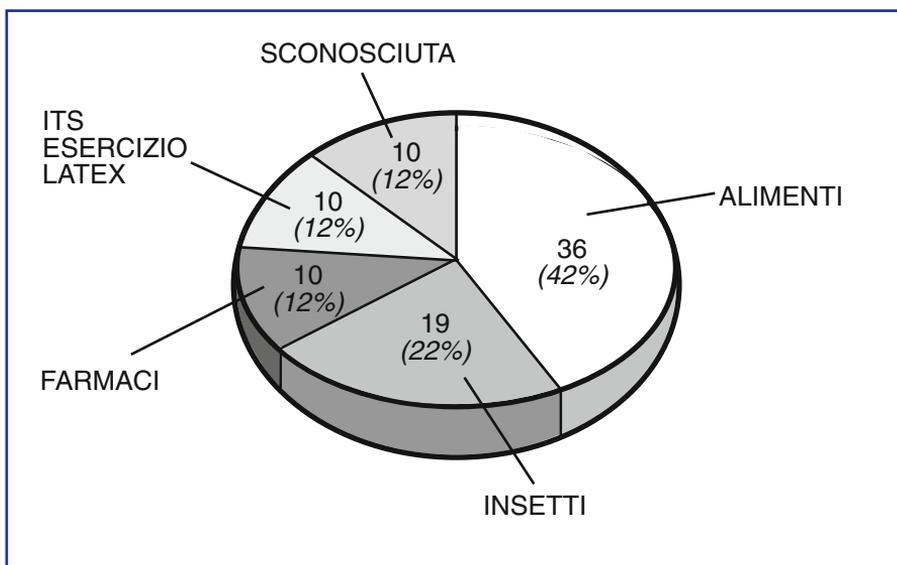


Fig. 1. Eziologia in 85 casi di anafilassi in una popolazione di 229.000 bambini (da [3])

Lo studio retrospettivo tedesco di Mehl [4] si è svolto dall'ottobre 2002 al dicembre 2003 ed ha coinvolto 93 pediatri, che hanno raccolto 103 casi di anafilassi in pazienti di età media 5 anni (range 3 mesi-12 anni): nel 57% dei casi si trattava di alimenti, nel 13% di punture di insetti, nel 12% di ITS, nel 6% farmaci e nell'8% la causa era sconosciuta.

Alimenti

L'anafilassi colpisce 10,8 per 100.000 persone/anno; gli alimenti sono responsabili da 1/3 alla metà dei casi di anafilassi in Nord America, Europa e Australia [5] "... la lista degli alimenti implicati nelle reazioni anafilattiche è illimitata, anche se pochi alimenti sono responsabili della gran parte delle anafilassi severe: arachidi, noci varie, pesce, molluschi, latte, uova, semi (es. sesamo, mostarda) frutta".

Dal lavoro di Novembre [1] risulta (Tabella 1) che molluschi e pesce (16 casi, 30%) costituiscono l'agente eziologico più frequente in questa casistica: 6 da molluschi e 10 da pesce. Segue il latte vaccino con il 22%; noci il 13% (3 noce brasiliana, 1 arachide, 1 nocciola, 1 pinoli, 1 castagna); uova 6 casi; frutta 6 casi (11%: 3 kiwi, datteri, anguria, melograno); cereali 3 casi (orzo,

Tabella 1. Agenti causali in 95 episodi di anafilassi nel bambino (da [1])

Causa	n° (%)	Agente	n° (%)
Alimenti	54 (57%)	Pesce	16/54 (30%)
		Latte vaccino	12/54 (22%)
		Noci	7/54 (13%)
		Uovo	6/54 (11%)
		Frutta	6/54 (11%)
		Cereali	3/54 (5%)
		Verdure	2/54 (4%)
		Latte capra	2/54 (4%)
		Farmaci	10 (11%)
Antibiotici	4/10 (40%)		
Miorilassanti	1/10 (10%)		
Veleno insetti	11(12%)	Polistes	3/11 (27%)
		Ape	4/11 (36%)
		Vespa	4/11 (36%)
Da esercizio	9 (9%)	Specifico	2/9 (22%)
		Non specifico	7/9 (76%)
Vaccini	2 (2%)		
Additivi	1 (1%)	Glutammato	
ITS ^b	1 (1%)	Graminacee	
Latex	1 (1%)		
Idiopatica	6 (6%)		

^aNSAID, Non-steroidal anti-inflammatory drug; ^bITS, immunoterapie specifiche

avena, grano); verdure 2 (sedano e fagiolini); 2 latte di capra.

Nel lavoro sopracitato di Bohlke [3] (bambini e adolescenti, Stati Uniti) gli alimenti coinvolti erano le arachidi (10 episodi), altre noci (12 episodi), molluschi e crostacei (3 episodi).

Gli alimenti principali coinvolti nello studio retrospettivo tedesco di Mehl [4] erano arachidi (20%), altre noci (20%), latte vaccino (14%), uovo (7%).

Il *French Allergy Vigilance Network* è un osservatorio che coinvolge 326 allergologi che, dal 2001 in 3 anni hanno raccolto 229 casi di anafilassi severa da cibo [6]. Nella Figura 2 vengono riportati gli alimenti coinvolti nei 107 episodi registrati nell'anno 2002, dei quali circa il 40% si sono verificati in bambini; tra il 2002 e il 2003 si sono verificati 3 casi di anafilassi mortale, rispettivamente da arachidi, soia e latte di capra. Da notare che nel 13% dei casi si trattava di allergeni "nascosti".

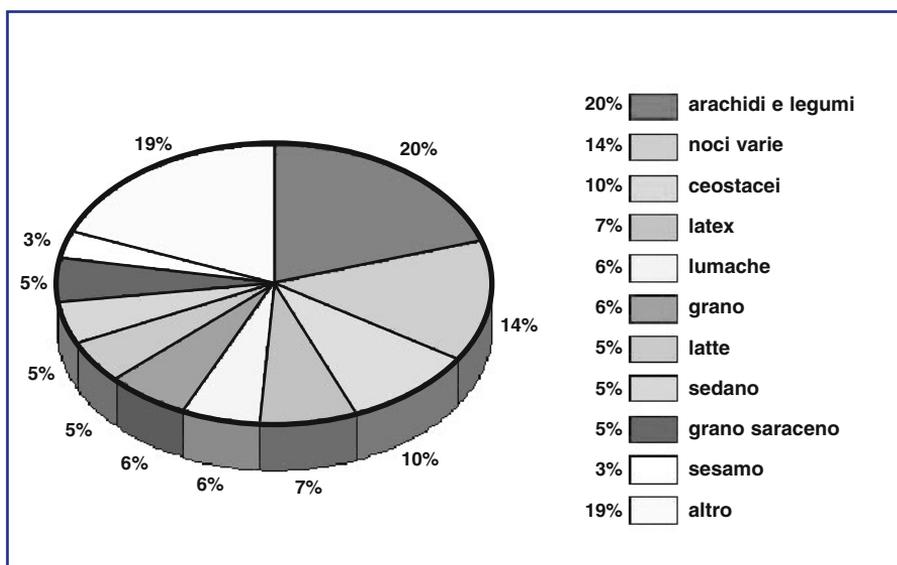


Fig. 2. Alimenti implicati in 109 casi di anafilassi severa (da [6])

La punta dell'iceberg nell'ambito della patologia da alimenti nascosti è rappresentata dalle reazioni mortali. Bock e colleghi hanno analizzato 32 casi fatali di anafilassi da alimenti dal 1994 al 1999 riportati nel registro nazionale statunitense istituito dalla *American Academy of Allergy and Clinical Immunology* [7]. Tutti i pazienti erano di età inferiore a 33 anni e 17 (51%) di età uguale o inferiore a 18 anni (range 2-18); tutti erano asmatici. L'allergene scatenante (o fortemente sospetto) è risultato essere l'arachide in 20 casi (62,4%); altre noci (noce, noce brasiliana, pistacchio) in 10 casi (31,2%); pesce e latte in un caso ciascuno (3,1%). Gli episodi si sono verificati in ambienti diversi: a casa, a casa di amici, al college, al ristorante, a scuola. Nel gruppo di 21 pazienti con diagnosi definitivamente accertata e dettagliata (14 da arachidi e 7 da altre noci), solo 2 non risultavano allergici sintomatici a quell'alimento al momento dell'episodio: un giovane di 18 anni allergico alle arachidi ma non a conoscenza della propria allergia al pistacchio e un bambino di 2 anni senza storia personale e familiare di atopia. Il bambino è morto per un edema acuto della glottide con angioedema al volto subito dopo l'ingestione di piccole quantità di noce brasiliana contenuta in un cocktail di frutta secca. Deve essere particolarmente enfatizzato il fatto che nessuno dei soggetti, pur a conoscenza della propria allergia, sapeva della presenza dell'allergene nel prodotto che si accingeva a consumare (si trattava soprattutto di caramelle, pasticcini, dessert, gelati, snack,

uova cucinate, cibo cinese); è quindi evidente che per lo più l'anafilassi da alimenti è in qualche modo "da alimenti nascosti".

In Europa, a tal proposito, è in vigore dal 25/11/2005 la Direttiva UE 2003/89/CE (Parlamento e Consiglio Europeo del 10/11/2003) in materia di tutela per la allergia alimentare. Le confezioni dei prodotti alimentari devono evidenziare ingredienti di sostanze aggiunte: glutine, segale, orzo, avena, farro, kamut (celiachia); poi crostacei, uovo, pesce, arachidi, soia, latte, lattosio, frutta secca (mandorla, nocciola, noci varie, pistacchio), sedano, senape, semi di sesamo, anidride solforosa e solfiti >10mg/kg.

In sintesi, gli alimenti costituiscono di gran lunga la causa più frequente di anafilassi in età pediatrica (nell'adulto prevale l'eziologia da farmaci e punture di insetti). Nel mondo occidentale gli alimenti più frequentemente implicati sono le arachidi, le noci varie (nocciole, noci, mandorle, pistacchi, pinoli, noci brasiliane), seguite da animali marini (pesci, molluschi e crostacei), quindi latte vaccino e uovo. In Italia appare però prevalente il pesce seguito dal latte vaccino, verosimilmente per la minor diffusione della frutta secca come ingrediente di alimenti confezionati o comunque preparati. Arachidi e noci varie (frutta secca a guscio) sono inoltre frequentemente allergeni nascosti e, soprattutto, ai primi posti come causa di anafilassi grave o mortale.

Farmaci

I farmaci sono implicati nel 6-12% delle reazioni anafilattiche in età pediatrica, come citato in precedenza, mentre costituiscono il fattore principale di anafilassi nell'età adulta. Ciò verosimilmente a causa del più largo uso di farmaci nella popolazione adulta [8]. Gli antibiotici sono largamente al primo posto, essendo in causa nel 50-60% del totale delle anafilassi da farmaci. È interessante notare il raffronto tra le cause farmacologiche di anafilassi nello studio italiano (10 casi, bambini afferenti a un centro allergologico in un periodo di 2 anni) e nello studio americano (10 casi, 230.000 bambini seguiti per 6 anni) (Fig. 3). Ci sono analogie evidenti (prevalenza di antibiotici e FANS), ma nel lavoro di Novembre prevalgono antibiotici per via iniettiva, mentre Bohlke riporta farmaci per uso orale: è facile speculare che questa differenza possa dipendere dalla frequenza di utilizzo nei rispettivi paesi dei farmaci incriminati e quindi da una prevalente via di utilizzazione.

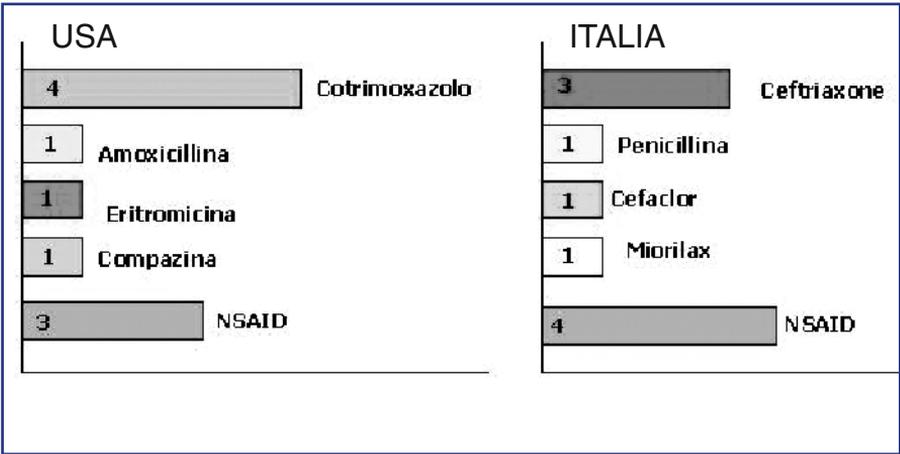


Fig. 3. Eziologia in 10 casi di anafilassi da farmaci in una casistica USA (da [3]) e italiana (da [11]) NSAID, Non-steroidal anti-inflammatory drug

Anche nei casi di anafilassi grave [6] (Fig. 4) si conferma il ruolo prevalente degli antibiotici ed in particolare dell'amoxicillina, farmaco sicu-

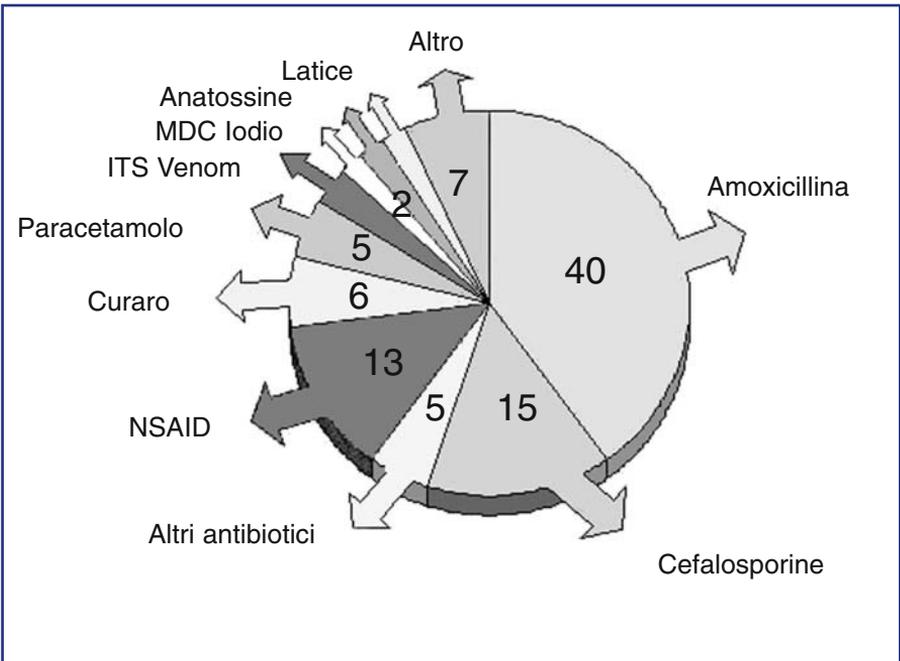


Fig. 4. Eziologia in 100 casi di anafilassi grave da farmaci (da [6]) NSAID, Non-steroidal anti-inflammatory drug

mente leader del mercato anche in Francia. Tra i farmaci responsabili di anafilassi mortali di interesse pediatrico vengono ricordati diclofenac e ketorolac (Tabella 2). Ogni via di somministrazione è potenzialmente anafilattogena: intraoculare, intrauterina, intralinfatica, inalatoria, rettale, cutanea, skin prick test (SPT)(penicillina [9]), anche se nelle reazioni gravi e fatali prevale la via endovenosa e intramuscolare [8].

Tabella 2. Anafilassi mortale da farmaci

<p>Diclofenac Ketorolac Sen. Can J Anesth 2001 Logan. J Anal Toxicol 1995</p>	<p>MDC Iodati Patent bleu fluoresceina Cochran. AJR 2001 Forschner. Allergy 2003 Tondriaux. Ann Int Med 1990</p>
<p>Botulinum tox-A (BOTOX) Li M. J Forensic Sci 2005</p>	<p>Aprotinina Oswald. Anesthesiology 2003 Diefenbach Anesth Analg 1995</p>
<p>Ferro EV (destrano) Bailie. Nephrol Dial Transpl 2005</p>	<p>Penicillina Cafalexina Edston. Lakartidningen 1996 Logan. J Anal Toxicol 1995</p>

L'anafilassi da penicillina G interessa 1,23 per 10.000 iniezioni in età pediatrica e giovani adulti che ne fanno un uso profilattico mensile [10]; la cifra si sposta a 2,7 su 10.000 iniezioni per la benzatin penicillina [11]. Comunque risulta che il 90% dei soggetti che riferiscono allergia alla penicillina non hanno IgE specifiche, nel qual caso possono utilizzare il farmaco con sicurezza.

Un capitolo a parte è rappresentato dagli episodi di anafilassi che si verificano nei periodi perioperatori [12], nei quali la causa di gran lunga più frequente è rappresentata dai miorellassanti (dal 60 all'80% circa), come ripetutamente riportato negli studi di Laxenaire (Fig. 5) [13-18]. Tra questi il vecuronio è stato ritenuto responsabile nel 28,8% dei casi, seguito dall'atracurio (23,7%) e dalla succinilcolina (23,5%). L'anafilassi perioperatoria è, oltretutto, caratterizzata da un prevalente interessamento dell'apparato cardiocircolatorio, il che conferisce maggior gravità agli episodi, oltreché una sottostima diagnostica. Dopo i miorellassanti, la causa più frequente di anafilassi perioperatoria è rappresentata dal lattice, come discusso nella sezione specifica.

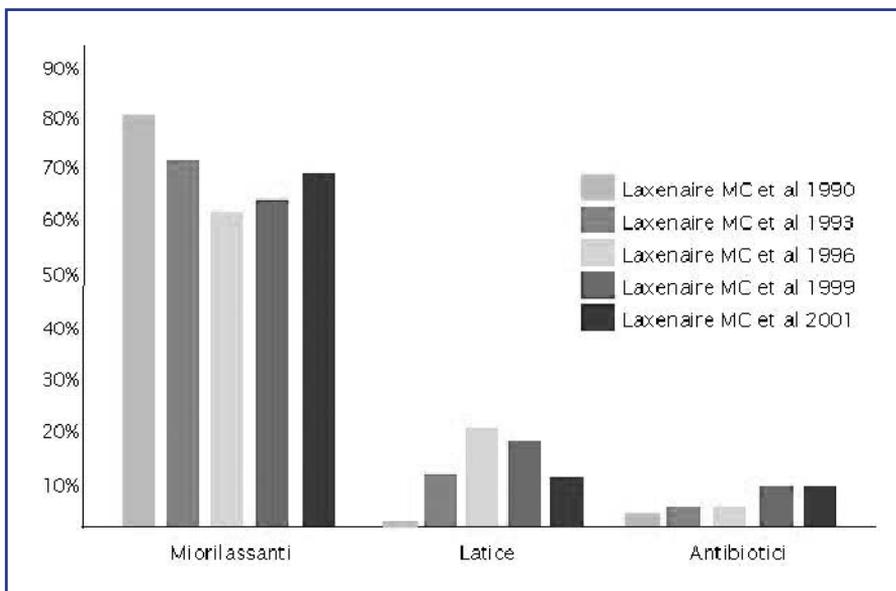


Fig. 5. Prodotti più frequentemente responsabili di anafilassi perioperatoria in Francia

Anafilassi da vaccini

La prevalenza di reazioni anafilattiche dopo vaccinazione è stimata in 0,65 casi per milione di dosi. Infatti su oltre 7,6 milioni di dosi tra MMR, HBV, DT, DTP, HIB, OPV, sono stati rilevati retrospettivamente 5 casi di anafilassi, nessuno dei quali mortale. In un caso si trattava di MMR, mentre negli altri 4 casi gli episodi si sono verificati dopo somministrazioni contemporanee di più vaccini [18].

È sempre di attualità il rapporto tra allergia all'uovo e rischio da vaccinazione anti MMR, nonostante le reazioni più severe si verificano in pazienti non allergici all'uovo. Si tratta spesso di sensibilizzati ad altri componenti, come gelatina o neomicina [19]. Comunque il *Royal College of Paediatrics and Child Health* e la *British Society of Allergy and Clinical Immunology* indicano la necessità di una osservazione per 20 minuti e successivo monitoraggio cardiorespiratorio per 2 ore se c'è storia di sintomi o segni cardiorespiratori dopo ingestione di uovo o se è presente asma cronico [20].

Lattice

La *Food and Drug Administration* ha riportato, nel periodo ottobre 1988-settembre 1992, 1.118 casi di allergia al lattice di cui 15 mortali, cioè l'1,3%.

Il lattice è la seconda causa di anafilassi perioperatoria dopo i miorelaxanti. La prevalenza era riferita del 10% a metà degli anni '90 e del 16,6% nel 2000 [12]. Sono del 1988 i primi 2 casi di anafilassi intraoperatoria da lattice in 2 bambini con spina bifida [21]. Come riportato nella Tabella 3, sono ben codificati i fattori di rischio, tra i quali sono particolarmente importanti in età pediatrica, specie se associati, la spina bifida, le multiple procedure chirurgiche e l'atopia. Altri autori (Asriani) riportano rischio elevato prevalentemente per spina bifida, malformazioni urogenitali, interventi chirurgici multipli e interventi chirurgici nel primo anno di vita.

Tra le peculiari segnalazioni di anafilassi da lattice vogliamo ricordare i due casi descritti da Fiocchi [22] che hanno presentato anafilassi da lattice come contaminante di palline di plastica in piscine-gioco; ancora come contaminante cibi manipolati con guanti di lattice: hamburger in un fast food (Schwartz [23]) e bombolone in una pasticceria (Bernardini [24]).

Vari autori hanno descritto reazioni allergiche a frutta e vegetali in pazienti con allergia al lattice (*Latex-fruit syndrome*). Quelli più frequentemente coinvolti sono kiwi, avocado, banana e castagne. Altri frutti come mela, pera, melone, sedano, pesca, ciliegia possono interreagire con il lattice ma solitamente la loro assunzione provoca scarsa sintomatologia.

Tabella 3. Fattori di rischio per anafilassi perioperatoria da lattice (da [12])

- Disfunzione vescicale cronica
 - Difetti del tubo neurale
 - Spinabifida
 - Mielomeningocele
- Traumi spinali
- Malformazioni urogenitali
- Vescica neurologica
- Personale sanitario
- Procedure chirurgiche multiple
- Soggetti atopici

Punture di insetti

L'incidenza della sensibilizzazione a imenotteri varia dallo 0,4% al 3%. Si stima che negli Stati Uniti ci siano ogni anno dai 25 ai 50 casi di anafilassi mortale da imenotteri [25]. Ulteriori dati indicano che casi mortali si verificano da 0,09 a 0,45/anno/milione [26]. Dal 12 al 20% degli eventi, nelle casistiche di anafilassi pediatrica, hanno come causa punture di insetti. Gli imenotteri in causa sono l'ape (*apis mellifera*), la vespa (*Vespula species*), il polistes (*polistes dominilus*) e il calabrone (*vespa crabro*); quest'ultimo sembra responsabile di reazioni più gravi rispetto ad ape e vespa. Nello studio Italiano di Cianferoni [2] su una popolazione adulta, su 31 episodi di anafilassi da imenotteri il 42% (13) era causato da puntura di vespa, il 26%(8) da ape o da insetto sconosciuto e nel 6% (2) da calabrone.

In un recente studio israeliano risulta che in quel paese su un campione di popolazione di 13-14enni (totale 10.021 bambini), il 56% ha riferito almeno una puntura di insetto, di cui circa il 60% ha avuto più di 1 puntura [27]. Il 4,4% ha presentato una reazione sistemica moderata-severa, corrispondente al 2,5% della popolazione totale dello studio. Diversa sembra la situazione negli Stati Uniti dove, da uno studio multicentrico su 15 Emergency Departments [28], risulta che il 31% su 617 reazioni a punture di insetti è rappresentata da anafilassi; globalmente, poi, il 12% di tali reazioni ha richiesto l'uso di adrenalina.

Recenti segnalazioni indicano l'importanza delle pinzature dovute a più specie di formiche, specie le "rosse" (importate negli Stati Uniti all'inizio del 1900) come causa di anafilassi, anche se al momento si fa riferimento al continente americano [29]. Occorre infine ricordare che, in oltre i 2/3 delle reazioni mortali a punture di insetti, l'allergia non è previamente conosciuta [30].

Altre cause

Esercizio fisico

Si riscontra con frequenza crescente. È dovuta verosimilmente al rilascio di mediatori vasoattivi dai mastociti, anche se non ci sono evidenze certe per un meccanismo IgE-mediato [31]. Insorge entro 20 minuti dall'esercizio fisico intenso ed è più frequente in soggetti atopici di età compresa tra i 4 e i 30 anni. Sono descritte anche 2 forme di anafilassi da esercizio fisico cibo-

dipendente: la più comune segue di 2-4 ore all'ingestione di cibi specifici cui il soggetto è sensibilizzato (uova, sedano, grano, molluschi, ecc.) [5]; più raramente l'assunzione di un cibo qualunque è sufficiente allo scatenamento dell'anafilassi da esercizio fisico. Grano, crostacei e mela sono alimenti frequentemente implicati nella patogenesi, che sembra dipendente da una degranulazione mastocitaria [32-34].

Skin prick test

Oltre alla citata anafilassi da SPT con penicillina [9], ricordiamo 2 casi descritti da Novembre in adulti dopo skin test con kiwi fresco, rispettivamente con alcune specie di pesce [35].

ITS

Moreno [36], su 488 pazienti sottoposti ad ITS per via parenterale, per un totale di 17.526 dosi, riporta reazioni lievi o moderate nello 0,3% delle dosi (totale 18 pazienti). In uno studio messicano, su un totale di 65.397 iniezioni per 1.149 pazienti si sono presentate 25 reazioni sistemiche in 20 pazienti, con una predominanza nel gruppo di età 15-24 anni [37].

Allergeni inalanti

Anafilassi da inalazione di polline con angioedema laringeo e arresto respiratorio sono descritti in un bambino e in un atleta durante l'attività fisica all'aperto [6].

Parassiti

La rottura di cisti idatidee da *Echinococco* può condurre ad anafilassi severa. Anafilassi recidivante da *Anisakis Simplex*, un parassita dei pesci, è descritta in adulti spagnoli [38].

Mezzi di contrasto

Le reazioni ai vecchi mezzi di contrasto iperosmolari (come l'acido diatrizoico: Angiografin, Urografin) si verificavano nell'1% dei pazienti con una mortalità dello 0,009% [39]. Con i nuovi mezzi di contrasto a bassa osmolarità (specie i non ionici: Iohexol, Iopamidol) gli eventi avversi gravi si verificano nello 0,04% dei pazienti [40].

Antisieri

Usati oggi solo raramente per morsi di serpente. L'incidenza di anafilassi da siero antilinfocitario è del 2% [25].

Idiopatica

Rimane tale nei 2/3 dei casi, come riportato da Lieberman [25].

Progesterone

Il medrossiprogesterone acetato per via iniettiva, usato come contraccettivo può causare anafilassi, come riferito in alcuni case-report [41]. È d'altra parte descritta anafilassi ricorrente con il ciclo mestruale, verosimilmente da secrezione di progesterone endogeno [42].

Liquido seminale

L'ultima fonte bibliografica risale al 1995, con un caso descritto in una donna atopica con sintomatologia cutanea e respiratoria e pbP positivo con liquido seminale [43]. Negli anni '80 sono descritti casi analoghi con tanto di desensibilizzazione: un'attività sessuale frequente e regolare per il mantenimento della tolleranza [40].

Bibliografia

1. Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R et al (1998) Anaphylaxis in children: clinical and allergologic features. *Pediatrics* 101:E8
2. Cianferoni A, Novembre E, Mugnaini L et al (2001) Clinical features of acute anaphylaxis in patients admitted to a university hospital: an 11-year retrospective review (1985-1996). *Ann Allergy Asthma Immunol* 87:27-32
3. Bohlke K, Davis RL, DeStefano F et al (2004) Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization. *J Allergy Clin Immunol* 113:536-542
4. Mehl A, Wahn U, Niggemann B (2005) Anaphylactic reactions in children – a questionnaire-based survey in Germany. *Allergy* 60:1440-1445
5. Sampson HA (2003) Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics* 111:1601-1608
6. Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J et al (2005) Epidemiology of life threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy* 60:443-451
7. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA (2001) Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 107:191-193
8. Chiu AM, Kelly KJ (2005) Anaphylaxis: drug allergy, insect stings, and latex. *Immunol Allergy Clin North Am* 25:389-405
9. Alonso Diaz De Durana MD, Fernandez-Rivas M, Casas ML et al (2003) Anaphylaxis during negative penicillin skin prick testing confirmed by elevated serum tryptase. *Allergy* 58:159
10. Anonymous (1991) Allergic reactions to long term benzathine penicillin prophylaxis for rheumatic fever. International Rheumatic Fever Study Group. *Lancet* 337:1308
11. Napoli DC, Neeno TA (2000) Anaphylaxis to benzathine penicillin. *Pediatr Asthma Allergy Immunol* 14:329

12. Lieberman P (2002) Anaphylactic reactions during surgical and medical procedures. *J Allergy Clin Immunol* 110:S64-S69
13. Laxenaire MC, Moneret-Vautrin DA, Widmer S et al (1990) Anesthetics responsible for anaphylactic shock. A French multicenter study. *Ann Fr Anesth Reanim* 9(6):501-506 Review
14. Laxenaire MC (1993) Drugs and other agents involved in anaphylactic shock occurring during anaesthesia. A French multicenter epidemiological inquiry. *Ann Fr Anesth Reanim* 12(2):91-96
15. Laxenaire MC (1996) Substances responsible for perianesthetic anaphylactic shock. A third French multicenter study (1992-94). *Ann Fr Anesth Reanim* 5(8):1211-1218
16. Laxenaire MC (1999) Epidemiology of anesthetic anaphylactoid reactions. Fourth multicenter survey (July 1994-December 1996). *Ann Fr Anesth Reanim* 18(7):796-809
17. Laxenaire MC, Mertes PM. Groupe d'Etudes des Reactions Anaphylactoides Peranesthetiques (2001) Anaphylaxis during anaesthesia. Results of a two-year survey in France. *Br J Anaesth* 87(4):549-558
18. Bohlke K, Davis RL, Marcy SM et al (2003) Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics* 112:815-820
19. Fox A, Lack G (2003) Egg allergy and MMR vaccination. *Br J Gen Pract* 53:801-802
20. Khakoo GA, Lack G (2000) Recommendations for using MMR vaccine in children allergic to egg. *Br Med J* 320:929-932
21. Young MA, Meyers M, McCullough LD, Brown LJ (1992) Latex allergy: a guideline for preoperative nurses. *AORN J* 56:488-502
22. Fiocchi A, Restani P, Ballabio C et al (2001) Severe anaphylaxis induced by latex as a contaminant of plastic balls in play pits. *J Allergy Clin Immunol* 108:298-300
23. Schwartz HJ (1995) Latex: a potential hidden "food" allergen in fast food restaurant. *J Allergy Clin Immunol* 95:139-140
24. Bernardini R, Novembre E, Pucci N et al (2002) Anaphylaxis to latex after ingestion of a cream-filled doughnut contaminated with latex. *J Allergy Clin Immunol* 110:534-535
25. Lieberman P (2003) Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. In: Middleton E (ed) *Allergy: principles and practice*. Vol.2, 6th edition. Mosby, Philadelphia, pp 1497-1522
26. Charpin D, Bimbaum J, Vervloet D (1994) Eymenoptera allergy. *Clin Exp Allergy* 24:1010-1015
27. Graif Y, Romano-Zelekha O, Livne I et al (2006) Allergic reactions to insect stings: results from a national survey of 10,000 junior high school children in Israel. *J Allergy Clin Immunol* 117:1435-1439
28. Clark S, Long AA, Gaeta TJ et al (2005) Multicenter study of emergency department visits for insect sting allergies. *J Allergy Clin Immunol* 116:643-649
29. Klotz JH, deShazo RD, Pinnas JL et al (2005) Adverse reactions to ants other than imported fire ants. *Ann Allergy Asthma Immunol* 95:401-402
30. Pumphrey R (2004) Anaphylaxis: can we tell who is at risk of a fatal reaction? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 4:285-290
31. Marone G, Genovese A, Spadaro G (2002) Reazioni anafilattiche e anafilattoidi. In: Carlo Zanussi (ed) *Trattato italiano di allergologia*. Selecta Medica, pp 131-176
32. Beaudouin E, Renaudin JM, Morisset M et al (2006) Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. Update and current data. *Allerg Immunol* 38:45-51
33. Mittag D, Niggeman B, Sander I et al (2004) IgE reactivity of Wheat-allergic subjects to wheat protein fractions with different solubility and digestibility. *Mol Nutr Food Res* 48:380-389
34. Morimoto K, Hara T, Hide M (2005) Food-dependent exercise-induced anaphylaxis due to ingestion of apple. *J Dermatol* 32:62-63

35. Novembre E, Bernardini R, Bertini G et al (1995) Skin prick test induced anaphylaxis. *Allergy* 50:511-513
36. Moreno C, Cuesta-Herranz J, Fernandez-Tavora L et al (2004) Immunotherapy safety: a prospective multicentric monitorino study of biologically standardized therapeutic vaccines for allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 34:527-531
37. Rodriguez-Perez N, Ambriz Moreno Mde, Pizarro Esquivel U (2002) Non-fatal systemic reaction caused by immunotherapy and skin tests. *Rev Alerg Mex* 49:69-73
38. Audicana MT, Fernandez de Corres L, Munoz D et al (1995) Recurrent anaphylaxis caused by anisakis simplex parasitizing fish. *J Allergy Clin Immunol* 96:558-560
39. Shehadi WH (1975) Adverse reactions to intravascularly administered contrast media. A comprehensive study based on a prospective surgery. *Am J Radiol* 124:145
40. Katajama H, Yamaguchi K, Kozuka T et al (1990) Adverse reactions to ionic and non-ionic contrast media. *Radiology* 175:621
41. Selo-Ojeme DO, Tillisi A, Welch CC (2004) Anaphylaxis from medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol* 103:1045-1046
42. Burstein M, Rubinow A, Shalit M (1991) Cyclic anaphylaxis associated with menstruation. *Ann Allergy* 66:36-38
43. Rubira N, Roger A, Nogueiras C et al (1995) Anaphylaxis caused by human seminal fluid. *Allergol Immunopathol* 23:91-93
44. Friedman SA, Bernstein IL, Enrione M et al (1984) Successful long-term immunotherapy for human seminal plasma anaphylaxis. *JAMA* 251:2684-2687

6. Patogenesi

L'attivazione delle mast cellule e dei basofili con la conseguente rapida liberazione di citochine, chemochine e altri mediatori è alla base delle alterazioni fisiopatologiche che portano al quadro clinico dell'anafilassi. Questo può avvenire ad opera di meccanismi immunologici IgE-dipendenti, attivati dall'aggregazione tra il complesso IgE specifica-allergene con il recettore ad alta affinità per le IgE (FcεR1), ma anche non IgE-dipendenti [1].

L'anafilassi non IgE-dipendente può essere mediata da meccanismi citotossici (ad es. le trasfusioni di sangue), da immunocomplessi (ad es. le reazioni alla somministrazione di immunoglobuline), da attivazione del complemento (ad es. le reazioni ai mezzi di contrasto), da una liberazione aspecifica dei mediatori da parte delle mast cellule e dei basofili (ad es. le reazioni agli oppioidi) o infine da meccanismi psicogeni (come l'anafilassi somatoforme indifferenziata) e persino non immunologici (traumi meccanici, alta temperatura) [2]. Alcuni autori hanno proposto di chiamare anafilassi solo i meccanismi IgE-dipendenti e anafilattoidi gli altri meccanismi. In alcuni casi, nello stesso soggetto può intervenire più di un meccanismo.

Le IgE sembrano giocare un ruolo nel modulare l'intensità dell'anafilassi anche indipendentemente dal contatto con l'allergene, aumentando la funzione effettrice delle mast cellule e dei basofili e aumentando l'espressione dei recettori ad alta affinità FcεR1 [3]. In seguito all'attivazione, le mast cellule e i basofili rilasciano tutta una serie di mediatori, classicamente distinti in preformati e neoformati. I primi sono costituiti da sostanze presenti nei granuli secretori, come l'istamina, la triptasi, le chimosi e l'eparina, e dall'istamin-releasing factor, oltre che da altre citochine. I mediatori neoformati vengono sintetizzati a partire dai lipidi delle membrane cellulari e sono costituiti principalmente da alcune prostaglandine (PGD₂) e alcuni leucotrieni (LTB₄), ma anche dal fattore attivante le piastrine (PAF) e dai cisteinil-leucotrieni (LTC₄, LTD₄, LTE₄). Ogni mediatore determina uno o più effetti fisiologici, che portano al quadro clinico dell'anafilassi [4].

La liberazione di istamina determina aumento della permeabilità vascolare con comparsa di prurito, rinorrea, broncospasmo (recettori H1), oltre che di cefalea e flushing (recettori H1 e H2). A livello cardiaco, inoltre, l'istamina determina vasocostrizione delle arterie coronariche e aumento della permeabilità mediante lo stimolo dei recettori H1, mentre lo stimolo dei recettori H2 induce aumento della forza di contrazione sia atriale che ventricolare oltre che vasodilatazione coronarica. Legandosi ai recettori H1, inoltre, l'istamina stimola le cellule endoteliali a liberare ossido nitrico, un potente vasodilatatore che normalmente modula il tono vascolare e la pressione arteriosa. La produzione di ossido nitrico ridurrebbe il broncospasmo e la vasocostrizione coronarica, contrastando così alcuni sintomi dell'anafilassi, ma diminuirebbe il ritorno venoso, cosa che contribuisce alla vasodilatazione che si verifica durante l'anafilassi [5]. Non è noto il ruolo dei recettori H3 nell'anafilassi umana, mentre si sa che nel cane modulano l'azione del sistema simpatico sul sistema cardiovascolare.

La triptasi è la sola proteina che si concentra selettivamente nei granuli secretori delle mast cellule umane e i livelli di triptasi, in alcuni lavori, sembrano correlarsi alla severità dell'anafilassi. La α -triptasi è una proteina simile, prodotta dalle mast cellule in fase riposo, ed aumentata nelle mastocitosi. La β -triptasi, anch'essa contenuta nei granuli secretori, è stabile nel siero per alcuni giorni: il suo dosaggio è quindi più specifico per l'anafilassi [6]; sebbene non sempre presente nell'anafilassi, è di solito elevata nelle reazioni anafilattiche con shock [7].

I livelli di istamina si correlano alla gravità ed alla persistenza delle manifestazioni cardiopolmonari ma non alla formazione di orticaria. Anche i sintomi gastrointestinali sono associati più ai livelli di istamina che di triptasi.

L'LTB4 è un agente chemiotattico e quindi teoricamente potrebbe contribuire alla comparsa delle reazioni protratte o alla fase tardiva dell'anafilassi. Tuttavia, ci sono altri meccanismi che probabilmente contribuiscono al prolungamento ed all'amplificazione della reazione anafilattica. Nelle reazioni gravi, infatti, vi è una concomitante attivazione del complemento, come testimoniato dalla diminuzione del C3 e C4 e dalla sintesi di C3a, del sistema della coagulazione, come suggerito dalla diminuzione del fattore V, del fattore VIII, del fibrinogeno e del sistema chinina-kallicreina, come dimostrato dalla diminuzione dei chininogeni ad alto peso molecolare.

Gli eosinofili, aumentati nel corso delle reazioni allergiche, potrebbero giocare un ruolo sia proinfiammatorio, mediante la liberazione dei granuli citotossici, che antinfiammatorio (metabolismo dei mediatori vasoattivi) [8].

Il coinvolgimento di diversi sistemi di organo determina il decorso clinico dei vari casi di anafilassi, qualunque ne sia la causa (Fig. 1). Il principale organo di shock varia in base alla specie: nel cane è il sistema venoso epatico, nel topo l'apparato cardiovascolare, nell'uomo sono principalmente l'apparato respiratorio e quello cardiovascolare. Altri fattori che contribuiscono a determinare l'interessamento di uno specifico organo sono legati anche a variazioni nella risposta immune, alla localizzazione delle fibrocellule muscolari e alla distribuzione, al metabolismo e alla reattività ai vari mediatori rilasciati.

Un ruolo centrale nella patogenesi del quadro clinico dell'anafilassi è certamente giocata dall'ipotesione. Questa può associarsi a vasodilatazione (eritema cutaneo) o a rapido esordio dello shock, con conseguente vasoconstrizione cutanea (cute pallida e fredda). Uno studio recente ha dimostrato che la nausea, il vomito, l'incontinenza, la dispnea, l'ipossia, le vertigini, il collasso e la perdita di coscienza sono fattori predittivi di ipotensione. In effetti, da un punto di vista patogenetico questi sintomi possono essere ben spiegati dall'ischemia cerebrale e gastrointestinale.

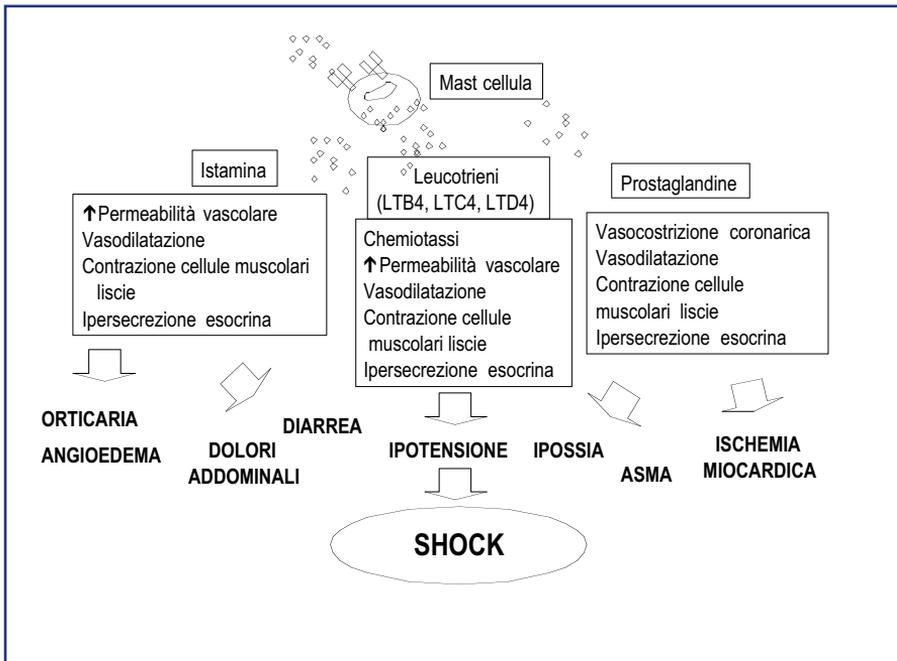


Fig. 1. Patogenesi dell'anafilassi

L'aumento della permeabilità vascolare durante l'anafilassi è di fondamentale importanza al fine della gravità del quadro clinico, dato che se si verifica può essere così massiva da permettere il passaggio del 35-50% dei liquidi intravascolari nello spazio extravascolare in soli 10 minuti [9]. Ciò induce l'attivazione del sistema renina-angiotensina con conseguente rilascio compensatorio di catecolamine, con effetti clinici variabili. Alcuni soggetti sviluppano un abnorme aumento delle resistenze periferiche, altri l'inverso.

Le principali alterazioni cardiovascolari che si riscontrano nell'anafilassi sono quindi indotte dalla vasodilatazione e dallo stravasamento di liquidi, che determinano un insieme di shock distributivo e ipovolemico. Il volume ematico circolante può diminuire rapidamente nel giro di 10 minuti per effetto dello stravasamento e la vasodilatazione può essere così importante da resistere alla somministrazione di adrenalina e rispondere solo, talora, a potenti vasocostrittori, come la vasopressina.

È possibile, inoltre, che il rilascio dei mediatori delle mast cellule, a livello cardiaco, possa indurre una disfunzione miocardica primitiva, difficilmente distinguibile da quella secondaria alle alterazioni emodinamiche. Le mast cellule che si accumulano a livello delle coronarie potrebbero contribuire alla trombosi delle arterie coronarie. Alcuni autori hanno suggerito l'esistenza di una sindrome allergica coronarica acuta, come dimostrato da alcuni case report di soggetti che hanno sviluppato un infarto acuto entro 48 ore dal manifestarsi di una reazione allergica [10].

L'alterazione emodinamica può essere così marcata che anche semplici manovre, come alzarsi o sedersi, potrebbero essere responsabili della morte improvvisa in un soggetto con anafilassi e shock. In effetti, durante lo shock anafilattico l'importante aumento del letto vascolare per vasodilatazione comporta uno scarso ritorno venoso cavale, appena sufficiente se il soggetto è sdraiato. Il cambiamento della postura potrebbe interrompere del tutto il ritorno venoso al cuore e quindi il circolo, anche se per breve periodo persisterebbe l'attività cardiaca. In questi casi, anche la somministrazione di adrenalina, in qualunque modo venga somministrata, non può correggere la situazione, a causa dell'assenza di circolo [11].

Per quanto riguarda l'interessamento dell'apparato respiratorio, il rapido sviluppo di edema, ipersecrezione e di flogosi allergica a livello delle alte vie è alla base dei sintomi respiratori (starnuti, rinorrea, prurito nasale). L'interessamento della laringe, testimoniato dall'edema e dall'infiltrato di eosinofili agli esami autoptici, si manifesta con tosse secca a timbro metallico e dalla sensazione di ingombro con difficoltà respiratoria. Questo si verifica più frequentemente nel caso di anafilassi da alimenti piuttosto che

nei casi dovuti a puntura di insetto o da farmaci, probabilmente anche per la reazione indotta dal contatto locale, e può essere causa di una importante difficoltà respiratoria con ipossiemia ed acidosi [12]. L'interessamento delle basse vie respiratorie è dovuto all'edema e all'ipersecrezione, ma anche alla broncostrizione, caratteristiche dell'asma, e si verifica appunto più frequentemente nei bambini, nell'anafilassi da alimenti e nei soggetti già sofferenti di asma [3].

Bibliografia

1. Payne V, Kam PCA (2004) Mast cell tryptase: a review of its physiology and clinical significance. *Anaesthesia* 59:695-703
2. Kemp SF, Lockey RF (2002) Anaphylaxis: a review of causes and mechanism. *J Allergy Clin Immunol* 110:341-348
3. Galli SJ (2005) Pathogenesis and management of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 115:571-574
4. Tang AW (2003) A practical guide to anaphylaxis. *Am Fam Physicians* 68:1325-1332
5. Mitsuhashi H, Shimizu R, Yokoyama MM (1995) Role of nitric oxide in anaphylactic shock. *J Clin Immunol* 15:277-283
6. Schwartz LB, Yunginger JW, Miller J et al (1989) Time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis. *J Clin Invest* 83:1551-1555
7. Pumphrey RSH, Roberts ISD (2000) Postmortem findings after fatal anaphylactic reactions. *J Clin Pathol* 53:273-276
8. Kemp SF, Lockey RF (2002) Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 110:341-348
9. Fisher MM (1986) Clinical observations on the pathophysiology and treatment of anaphylactic cardiovascular collapse. *Anaesth Intensive Care* 14:17-21
10. Brown SGA (2005) Cardiovascular aspects of anaphylaxis: implications for treatment and diagnosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 5:359-364
11. Pumphrey RSH (2003) Fatal posture in anaphylactic shock. *J Allergy Clin Immunol* 112:452
12. Pumphrey RSH (2004) Anaphylaxis: can we tell who is at risk of a fatal reaction? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 4:285-290

7. Classificazione

L'anafilassi può essere classificata in base al tipo di agente causale (tenendo presente che nel 5-30% dei casi non è possibile identificare alcuna eziologia) [1-5], all'andamento clinico, alla severità dell'episodio ed al meccanismo patogenetico coinvolto.

Classificazione basata sull'eziologia

In rapporto all'agente causale, l'anafilassi può essere classificata come segue [6]:

- da alimenti (soprattutto frutta secca, prodotti ittici, latte, uovo)
- da additivi (es., rosso carminio, annatto)
- da farmaci (es., β -lattamici)
- da prodotti biologici (es., estratti iposensibilizzanti, vaccini, emoderivati)
- da allergeni occupazionali
- da allergeni inalanti (es., derivati epidermici del cavallo)
- da veleno di insetti (Imenotteri)
- da lattice
- da fattori fisici (es., sforzo, freddo)
- da liquido seminale
- da ormoni (progesterone)
- da allergeni rari (es., Botox, erbe, veleni animali)
- idiopatica

Classificazione basata sul decorso clinico

L'anafilassi può essere classificata secondo l'evoluzione cronologica dei sintomi in [7-9] monofasica, bifasica, protratta.

La forma classica di anafilassi è quella monofasica, in cui i sintomi, insorti dopo minuti o pochissime ore dal contatto con l'allergene, risolvono spontaneamente o con terapia in un arco di tempo variabile, senza recidivare. A questo proposito, osservazioni di Novembre e coll. [1] indicherebbero che vi è una relazione inversa tra età del paziente e latenza dei sintomi dopo esposizione all'allergene.

Le forme bifasiche sono quelle in cui ad una prima ondata di sintomi, segue, dopo un intervallo libero di alcune ore (in genere 1-3 ore, ma talvolta anche più di 24 ore), una seconda poussée (di intensità più lieve, uguale o anche superiore alla prima) in assenza di un nuovo contatto con l'allergene [1, 7-9]. L'incidenza dell'anafilassi bifasica varia nelle diverse casistiche dall'1 al 20% di tutti gli episodi [9], ma può arrivare al 30-35% nelle forme di anafilassi di maggiore severità (grado 4-5 della classificazione di Sampson) [7]. In uno studio ad hoc su una casistica esclusivamente pediatrica è stata riportata una frequenza di reazioni bifasiche del 6% [3]. Nello stesso lavoro, il ritardo nella somministrazione di adrenalina veniva identificato come possibile fattore di rischio per la ricomparsa dei sintomi [3]. Altri possibili fattori di rischio per reazioni bifasiche sembrano essere, oltre alla severità della manifestazione clinica iniziale, la durata della fase di latenza dopo il contatto con l'allergene, la presenza di ipotensione o edema laringeo, la storia di precedenti reazioni bifasiche e la somministrazione di una dose insufficiente di adrenalina [8].

L'anafilassi protratta rappresenta infine la forma di anafilassi di maggiore severità; in questa i sintomi, ad esordio generalmente più tardivo, possono durare più di 24 ore o perfino svariati giorni (143 ore nella casistica di Lee e 21 giorni in quella di Sampson) [3, 10].

Classificazione basata sulla severità clinica

Secondo Sampson, l'anafilassi alimentare può essere classificata in 5 gradi, in ordine crescente di severità clinica [7] (Tabella 1). L'assegnazione del paziente ad un determinato grado va fatta sulla base del sintomo di livello più alto (in altre parole, se il paziente presenta sintomi respiratori tali da

Tabella 1. Stadiazione dell'anafilassi da alimenti basata sulla gravità dell'interessamento dei vari organi e apparati coinvolti (da [7] modificata)

Stadio	Cute e sottocute	Apparato gastroenterico	Apparato respiratorio	Apparato cardiocircolatorio	Sistema nervoso centrale
I	Prurito localizzato, orticaria o angioedema, flushing	Prurito orale, formicolio orale, edema lieve delle labbra	-	-	-
II	Prurito diffuso, orticaria o angioedema, flushing	Ogni sintomo di cui sopra, più nausea e/o vomito	Congestione nasale e/o starnutazione	-	Riduzione del livello di attività
III	Ogni sintomo di cui sopra	Ogni sintomo di cui sopra, più vomito ripetuto	Rinorrea, marcata ostruzione nasale, sensazione di prurito o di costrizione in gola	Tachicardia	Riduzione del livello di attività, più stato d'ansia
IV	Ogni sintomo di cui sopra	Ogni sintomo di cui sopra, più diarrea	Ogni sintomo di cui sopra, più raucedine, tosse abbaiaante, difficoltà a deglutire, wheezing, dispnea, cianosi	Ogni sintomo di cui sopra, più aritmia e/o ipotensione di grado lieve	Senso di disorientamento, senso di morte imminente
V	Ogni sintomo di cui sopra	Ogni sintomo di cui sopra, più perdita di feci	Ogni sintomo di cui sopra, più arresto respiratorio	Bradicardia severa e/o collasso circolatorio o arresto cardiaco	Perdita di coscienza

collocarlo in un grado di severità 3, ma presenta sintomi gastro-intestinali di grado non superiore a 1, l'episodio andrà classificato come di grado 3).

Più semplicemente, la severità delle reazioni allergiche sistemiche può essere stadiata in 3 livelli [11, 12]: lieve, moderata, grave. Uno schema elementare per graduare la severità di queste, basato su pochi criteri clinici e strumentali, è quello recentemente proposto da Brown [12] (Tabella 2).

Tabella 2. Stadiazione delle reazioni da ipersensibilità in tre livelli di severità basati sul coinvolgimento solo della cute (stadio I), ovvero anche di altri organi o apparati, senza (stadio II) oppure con (stadio III) segni di compromissione delle funzioni vitali (da [12] modificata)

Grado di severità	Sintomatologia
Lieve	Iperemia cutanea diffusa, orticaria o angioedema
Moderata	Stridore, dispnea, wheezing, nausea o vomito, stordimento, sudorazione, senso di costrizione alla gola o al torace, dolore addominale
Severa	Cianosi o $\text{sat. O}_2 \leq 92\%$, ipotensione, confusione, collasso, perdita di coscienza o incontinenza

Classificazione basata sul meccanismo patogenetico

L'anafilassi può anche essere classificata, in base al meccanismo patogenetico implicato, in [6]:

- a patogenesi immunologica
 - IgE, FcεRI (es. alimenti, imenotteri, lattice, farmaci)
 - altro (es. emoderivati, immunocomplessi, farmaci)
- a patogenesi non immunologica
 - da fattori fisici (es. sforzo, freddo)
 - altro (es. farmaci)
- idiopatica

Bibliografia

1. Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R et al (1998) Anaphylaxis in children: clinical and allergological features. Pediatrics 101:82

2. Yocum MW, Butterfield JH, Klein JS et al (1999) Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: a population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 104:452-463
3. Lee JM, Greenes DS (2000) Bifasic anaphylactic reactions in pediatrics. *Pediatrics* 106:762-766
4. Mullins RJ (2003) Anaphylaxis: risk factors for recurrence. *Clin Exp Allergy* 33:1033-1040
5. Bohlke K, Davis RL, deStefano F et al (2004) Epidemiology of anaphylaxis among children enrolled in a health maintenance organization. *J Allergy Clin Immunol* 113:536-542
6. Simons FER (2006) Anaphylaxis, killer allergy: long term management in the community. *J Allergy Clin Immunol* 117:367-377
7. Sampson HA (2003) Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics* 111:1601-1608
8. Lieberman P (2005) Biphasic anaphylactic reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 95:217-226
9. Novembre E, Cianferoni A, Vierucci A (2003) Anafilassi nel bambino. In: Vierucci A (ed) *Allergologia pediatrica*. Selecta Medica, pp 243-260
10. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP (1992) Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 327:380-384
11. Calvani M, Cardinale F, Martelli A et al (2005) Indicazioni alla prescrizione e somministrazione dell'adrenalina nel bambino affetto da anafilassi. *Riv Immunol Allergol Ped* 3:11-19
12. Brown SGA (2004) Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 114:371-376

8. Quadri clinici

I sintomi di anafilassi sono altamente variabili, coinvolgono usualmente più apparati in rapida progressione, e spaziano da lievi manifestazioni cutanee a sintomi cardiovascolari con esito potenzialmente mortale. I *sintomi cutanei* sono le più frequenti manifestazioni cliniche di una reazione anafilattica, verificandosi nel 90% dei pazienti in tutti gli studi sull'anafilassi che includono anche le serie pediatriche. Il 92% dei 106 bambini nella serie riportata da Lee e Greenes [1] si presentava con sintomi cutanei come orticaria, angioedema, arrossamento e calore. Nella serie di Dibs e Baker [2], i sintomi dermatologici riferiti erano orticaria (31% dei casi), eritema (11%), angioedema del viso e delle labbra (11%), edema delle estremità (2%), prurito (4%) ed eritemi vari (2%) (Figg. 1-2). Analogamente, l'82% dei bambini valutati per anafilassi in un pronto soccorso pediatrico australiano presentava sintomi cutanei [3] (Fig. 3).

Quando l'orticaria è l'unico sintomo che si verifica in una reazione allergica, per il paziente e la famiglia può essere difficile porre la diagnosi di anafilassi. La rapidità d'esordio dei sintomi, tuttavia, può essere indicativa della gravità della reazione allergica. L'orticaria associata con l'anafilassi è caratterizzata da un'eruzione a rapida evoluzione, che si verifica nel corso di pochi secondi fino a qualche minuto e che si differenzia da una reazione allergica cutanea stabile e non progressiva. È da sottolineare che l'assenza di sintomi cutanei non esclude la diagnosi di anafilassi. L'ipotensione e lo shock cardiovascolare possono verificarsi anche in maniera isolata, senza alcun sintomo premonitore, compresi i sintomi cutanei. Nella serie australiana già citata [3] (Fig. 3), il 18% dei casi di anafilassi e il 21% delle manifestazioni gravi non presentavano sintomi cutanei. Queste percentuali sono maggiori rispetto ad un analogo studio australiano effettuato sull'adulto, dove oltre il 90% dei pazienti presentava sintomi cutanei [4].

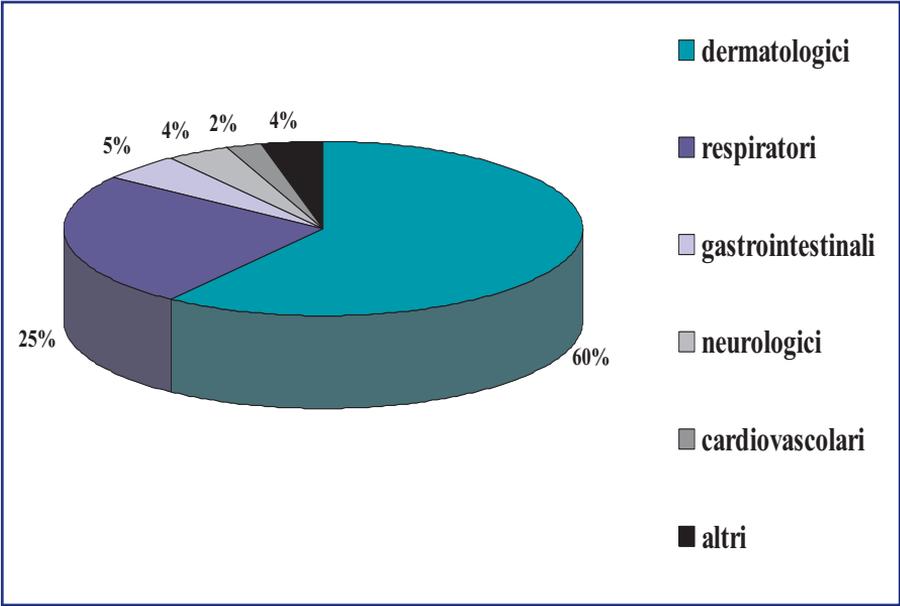


Fig. 1. Sintomi e segni iniziali (da [2])

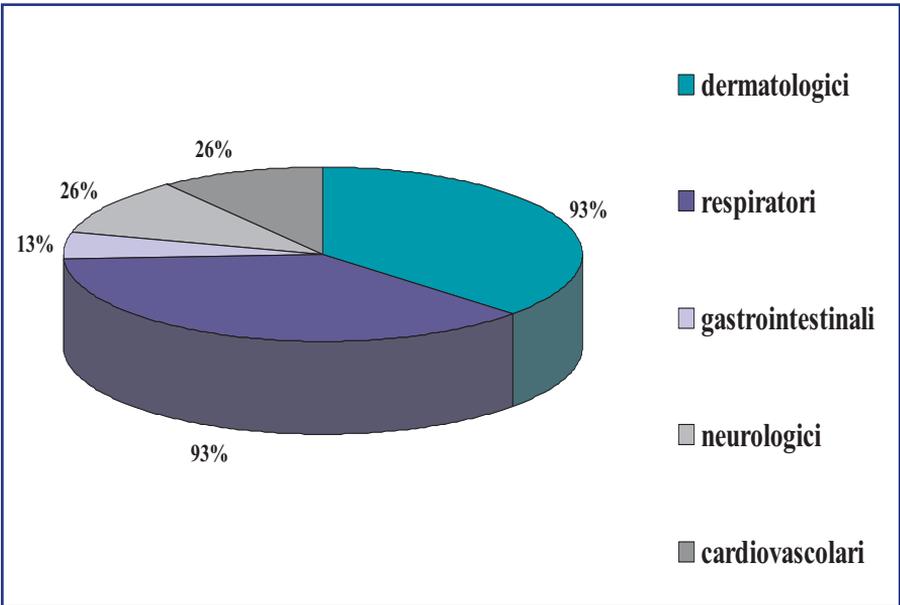


Fig. 2. Sintomi e segni complessi (da [2])

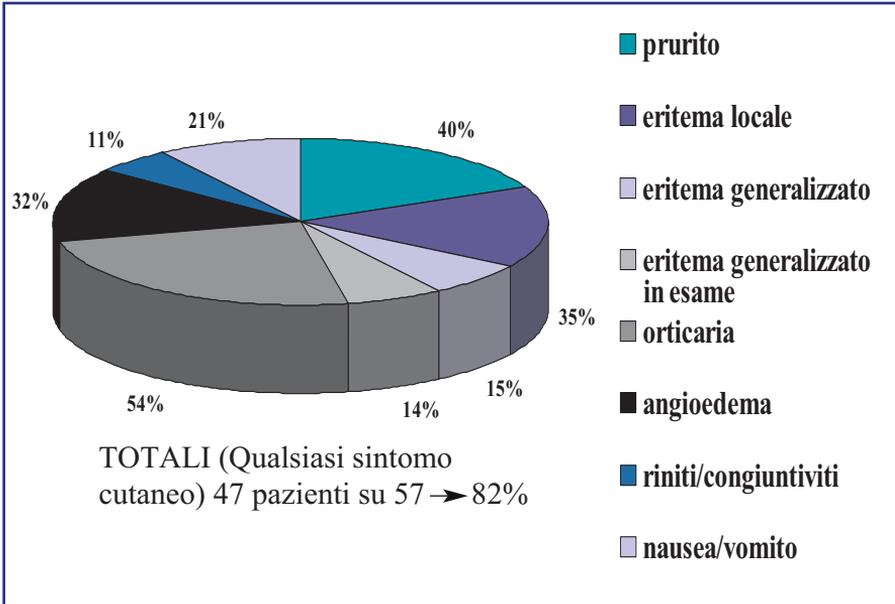


Fig. 3. Reazioni anafilattiche. Sintomi complessivi (da [3])

Dopo i sintomi cutanei, i *sintomi respiratori* sono quelli più frequentemente rappresentati nei casi di anafilassi pediatrica e sono per lo più costituiti da angioedema delle vie respiratorie superiori e broncospasmo. Nei 106 bambini con anafilassi della serie di Lee e Greenes [1], i sintomi a carico delle alte vie respiratorie come stridore, sbavamento ed edema dell'orofaringe erano presenti nel 78% dei casi, mentre nel 58% era associato broncospasmo e fame d'aria. Il 90% dei bambini con anafilassi dello studio di Braganza e collaboratori [3] presentava sintomi di coinvolgimento respiratorio con dispnea nel 54% dei casi, voce roca nel 32% dei casi e stridore nel 4% dei casi di anafilassi grave (Figg. 4-5).

La predominanza dei sintomi respiratori in età pediatrica potrebbe essere giustificata dal fatto che gli alimenti costituiscono i fattori scatenanti più frequenti nei bambini, con maggiore tendenza a causare sintomi respiratori. La gravità dei sintomi sembra riconducibile al fattore scatenante, a sua volta spesso correlato all'ambiente in cui si verifica la reazione. La maggior parte delle reazioni ad alimenti si verifica nella comunità, sembra evocare più frequentemente sintomi cutanei e respiratori con un intervallo mediano di circa 30 minuti tra l'assunzione dell'alimento e la comparsa delle manifestazioni cliniche. Le reazioni a farmaci e lattice avvengono per lo più in ospedale, con un intervallo di secondi o minuti e sono caratterizzate inizialmente da una mag-

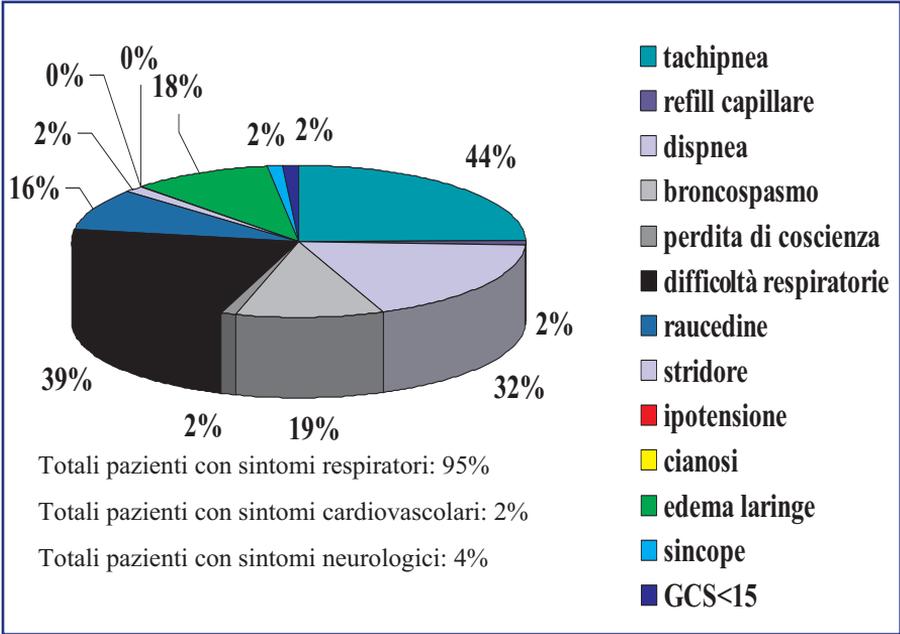


Fig. 4. Caratteristiche dei sintomi respiratori,cardiovascolari e/o neurologici in pazienti con anafilassi (da [3]). GCS Glasgow Coma Scale

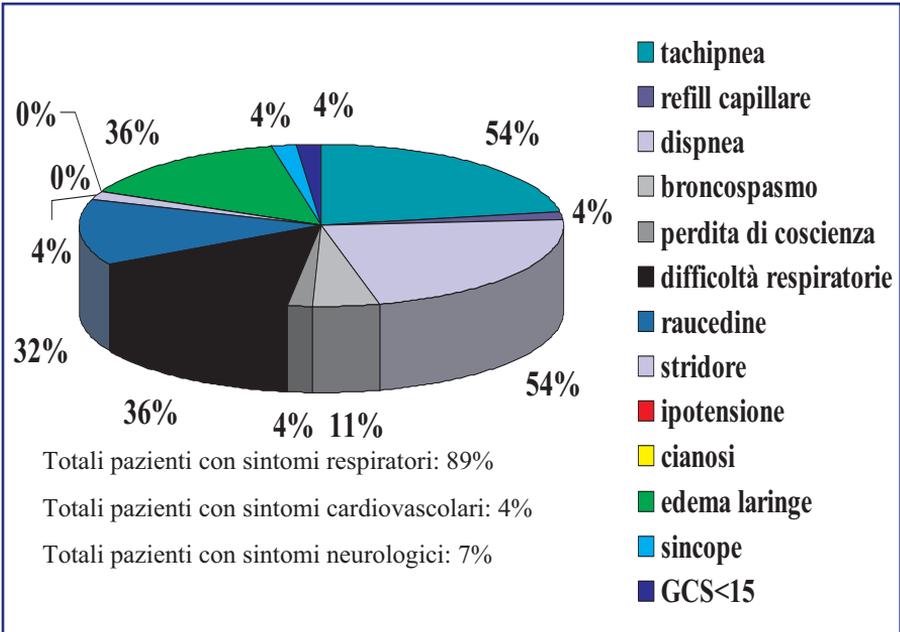


Fig. 5. Caratteristiche dei sintomi respiratori, cardiovascolari e/o neurologici in bambini con anafilassi grave (da [3]). GCS Glasgow Coma Scale

giore incidenza di ipotensione e collasso. Analogamente, le *manifestazioni cardiovascolari* sono molto frequenti nelle reazioni da imenotteri. Altri studi hanno dimostrato maggiore instabilità cardiovascolare negli adulti, probabilmente per l'età e per le altre malattie associate [5].

La difficoltà di diagnosi dell'anafilassi in età pediatrica è dovuta anche al fatto che, in un lattante o in un bambino molto piccolo, i sintomi iniziali possono essere vaghi e sfuggenti. Un'estrema irritabilità ed un pianto disperato possono costituire gli iniziali *sintomi neurologici* di una reazione anafilattica ed anticipare la fase di torpore e di perdita di coscienza. Analogamente, i *sintomi gastrointestinali* rappresentati da vomito, crampi addominali, diarrea, possono essere sottovalutati. Nello studio retrospettivo di pazienti ospedalizzati negli Stati Uniti di Dibs e Baker [2] e in quello australiano di Braganza [3] di accessi al pronto soccorso, i sintomi gastrointestinali erano presenti rispettivamente nel 13% e nel 21% dei casi. È stato inoltre riportato che, nell'adulto, i sintomi gastrointestinali sarebbero maggiormente predittivi della gravità della reazione, ma questo non risulta ancora confermato per l'età pediatrica. Non esistono grandi differenze nei sintomi per quanto riguarda l'*anafilassi idiopatica*. Nella serie di Ditto [6], tutti i bambini si presentavano con sintomi cutanei, come orticaria e angioedema, il 41% con sintomi respiratori e broncospasmo, il 18% con ipertensione e vertigini ed il 4% con manifestazioni gastrointestinali. Analogamente, nella serie di otto bambini con anafilassi idiopatica riportata da Hogan [7] il 100% dei pazienti si presentava con sintomi cutanei, ma ben il 75% con sintomi respiratori e il 75% con sintomi gastrointestinali.

Una valutazione a parte merita l'anafilassi da esercizio fisico, che è una forma di allergia fisica in cui l'esercizio scatena gli attacchi di anafilassi. Una sindrome analoga è quella di *anafilassi da esercizio fisico alimento-dipendente* in cui sia l'assunzione di un alimento allergizzante sia l'esercizio fisico sono necessari per scatenare l'episodio di anafilassi. La diagnosi, in questo caso, è una diagnosi clinica in cui devono essere escluse altre reazioni allergiche indotte da alimenti. Un'anamnesi dettagliata di sintomi anafilattici scatenati dall'esercizio, con una storia precedente di assunzione di alimenti, è fondamentale per la diagnosi. I sintomi iniziali sono in genere costituiti da angioedema o orticaria e difficoltà respiratoria durante l'esercizio fisico, cui possono seguire ipotensione e collasso. Gli alimenti più frequentemente in causa sono grano, arachidi, noci e nocciole, uova [8].

Fortunatamente la *mortalità per anafilassi* sembra molto rara in età pediatrica. In quattro serie di anafilassi pediatrica comprendenti in totale 156 pazienti non sono state segnalati eventi fatali, analogamente ad una serie australiana di 57 pazienti riferiti al pronto soccorso [2, 6, 7, 9]. Nella

serie di anafilassi pediatrica di 106 pazienti di Lee e Greenes [1], sono state riportate due morti, entrambe in pazienti con allergia alimentare. La presenza di asma costituisce fattore di rischio per anafilassi grave o fatale. Nello studio di Sampson [10] di 13 casi di anafilassi mortale o gravissima, tutti e 13 pazienti erano affetti da asma. Nei 6 pazienti che morirono i sintomi di broncospasmo ed insufficienza respiratoria furono quelli determinanti per l'evoluzione infausta. Allo stesso modo, nella serie di Yunginger [11] di 7 pazienti con anafilassi mortale, di età da 11 a 40 anni, 5 dei 7 pazienti presentavano una storia di asma, come pure 7 dei 9 pazienti morti per anafilassi da arachide delle serie di Settipane [12]. Nello studio di Mcdougall [13], la gravità dell'anafilassi era strettamente associata alla storia d'asma, come pure nelle casistiche di anafilassi mortale di Pumphrey [14] e Bock [15]. L'asma instabile è uno dei fattori di rischio per reazioni sistemiche e anafilassi mortale in seguito all'immunoterapia. L'esordio improvviso di broncospasmo grave in un paziente asmatico in apparente buon controllo di malattia deve indurre al sospetto di una reazione anafilattica [16]. È da sottolineare che gli eventi mortali si verificarono fuori casa nell'83% dei pazienti di Sampson [10], nell'84% di quelli di Bock [15] e nell'86% della casistica di Yunginger [11]. Va sottolineato che il principale fattore di rischio per morte da anafilassi sembra essere rappresentato, in tutte le casistiche, dalla mancata tempestiva somministrazione di adrenalina in una fase precoce della reazione anafilattica.

Bibliografia

1. Lee JM, Greenes DS (2000) Biphasic anaphylactic reactions in pediatrics. *Pediatrics* 106:762-766
2. Dibs SB, Baker MD (1997) Anaphylaxis in children: 5 year experience. *Pediatrics* 99:e7
3. Braganza SC, Acworth JP, Mckinnon DR et al (2005) Paediatric emergency department anaphylaxis: different patterns from adults. *Arch Dis Child* 91:159-163
4. Brown AF, McKinnon D, Chu K (2001) Emergency department anaphylaxis: a review of 142 patients in a single year. *J Allergy Clin Immunol* 108:861-868
5. Brown SGA (2004) Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 114:371-376
6. Ditto AM, Krasnick J, Greenberger PA et al (1997) Pediatric idiopathic anaphylaxis: experience with 22 patients. *J Allergy Clin Immunol* 100:320-326
7. Hogan MB, Kelly MA, Wilson NW (1998) Idiopathic anaphylaxis in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 81:140-142
8. Volcheck GW, Li JT (1997) Exercise-induced urticaria and anaphylaxis. *Mayo Clin Proc* 72:140-147

9. Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R et al (1998) Anaphylaxis in children: clinical and allergologic features. *Pediatrics* 101:e8
10. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP (1992) Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 327:380-384
11. Yunginger JW, Sweeney KG, Sturmer WQ et al (1988) Fatal food-induced anaphylaxis. *JAMA* 260:1450-1452
12. Setticone GA (1989) Anaphylactic deaths in asthmatic patients. *Allergy Proc* 10:271-274
13. Macdougall CF, Cant AJ, Colver AF (2002) How dangerous is food allergy in childhood? The incidence of severe and fatal allergic reactions across the UK and Ireland. *Arch Dis Child* 86:236-239
14. Pumphrey RS, Nicholls JM (2000) Epinephrine-resistant food anaphylaxis. *Lancet* 355:1099
15. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA (2001) Fatalities due to anaphylactic reactions to food. *J Allergy Clin Immunol* 107:191-193
16. Roberts G, Patel N, Levi-Shaffer F et al (2003) Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 112:168-174

9. Diagnosi

La diagnosi di anafilassi è volta sia a caratterizzare l'evento come tale, sia a precisarne l'eziologia, ma naturalmente anche ad escludere altre patologie che possono entrare nella diagnosi differenziale con quest'affezione. Le indagini utili a confermare il sospetto diagnostico di anafilassi sono indicate nella Tabella 1 [1]. È ovvio che, in presenza di una storia clinica suggestiva e di una sensibilizzazione rilevante verso l'allergene indiziato, la diagnosi eziologica e quella generica di anafilassi coincidono. In altre parole, la dimostrazione di una sensibilizzazione al prick test o al RAST (radioallergosorbent test) nei confronti di uno specifico allergene in un soggetto con una storia di reazione da ipersensibilità severa dopo esposizione allo stesso consentono in un sol tempo di formulare una diagnosi di anafilassi e di identificare l'allergene causale. Pertanto, l'anamnesi clinica finisce con l'essere dirimente in tutti i pazienti con anafilassi. Un recente documento redatto da un apposito comitato di esperti Nord-americani ha enfatizzato come in alcuni casi la storia clinica del paziente possa essere tanto convincente da rendere non necessaria (o addirittura controproducente, specie quando si tratti, ad esempio, di un'anafilassi da farmaci) l'esecuzione di test volti a confermare il sospetto diagnostico [1]. Inoltre, nello stesso documento si afferma che, in questi pazienti, l'esecuzione di un test challenge (e, in misura inferiore, perfino degli skin test) può risultare particolarmente rischiosa e da valutarsi attentamente nel rapporto costi-benefici.

In generale, i test cutanei sono accreditati di una maggiore sensibilità diagnostica rispetto al RAST e rappresentano la procedura di elezione nell'identificazione della maggior parte degli allergeni causali, specie quando siano implicati alimenti, insetti o farmaci [1]. Ove disponibili, gli skin prick test andrebbero sempre eseguiti con estratti diagnostici standardizzati (anche se in alcuni casi, soprattutto nel caso di allergeni vegetali, l'impiego dell'alimento naturale con la metodica del prick+prick può assicurare una

Tabella 1. Indagini utili ai fini della formulazione di una diagnosi di anafilassi

Diagnosi generica	Triptasi <i>P</i> Istamina <i>P</i> Metil-istamina <i>U</i>
Diagnosi eziologica	Prick test/RAST Test di provocazione Test per orticaria fisica
Esclusione altre patologie	Catecolamine <i>P</i> VMA <i>U</i> Serotonina <i>P</i> Acido 5-OH-indolacetico <i>U</i> Sostanza P/VIP <i>P</i>

P, plasmatico; *U*, urinario

maggior sensibilità diagnostica) [2, 3]. Se l'estratto allergenico non risulta sufficientemente standardizzato (es. lattice, antibiotici diversi dalla penicillina) la predittività del test in vivo o in vitro è difficilmente quantificabile. Non va neppure dimenticato che i test allergologici trovano scarsa utilità nelle reazioni anafilattoidi causate da sostanze operanti con meccanismi immunologici non IgE-mediati (es. FANS, mezzi di contrasto ecc.).

È noto, d'altra parte, che reazioni sistemiche possono verificarsi a seguito dell'esecuzione dei test cutanei, tanto con i test intradermici quanto con il prick test [4, 5]. Questo rischio sembra superiore quando si adoperino allergeni alimentari naturali o farmaci, ma è stato descritto perfino per il prick test con inalanti [6-8]. In considerazione di ciò è consigliabile in questi pazienti eseguire il test cutaneo in ambiente ospedaliero, attrezzandosi dei comuni presidi di emergenza per controllare un'eventuale reazione avversa al test. Come qualunque altro test diagnostico, tanto il prick test, quanto il RAST, può presentare falsi positivi e falsi negativi e va pertanto interpretato nel contesto clinico. In particolare, non va dimenticata la possibilità che il test perda di sensibilità per uno spontaneo decadere della risposta IgE verso l'allergene causale dopo un certo intervallo dall'episodio (evento questo che sembra essere più frequente nell'ipersensibilità a lattice e farmaci) [9]. Nei casi con storia clinica suggestiva ma con test cutaneo negativo andrà sempre eseguita la ricerca in vitro delle IgE specifiche (RAST e suoi equivalenti). Infatti, sebbene meno sensibile rispetto agli skin test, una positività del RAST in pazienti con test cutaneo negativo è stata riportata fin nel 40% dei casi di allergia al veleno di imenotteri [10]. A que-

sto proposito, un apposito documento dell'*American Academy of Asthma, Allergy and Immunology* sottolinea l'importanza di eseguire il RAST in pazienti con storia clinica suggestiva per ipersensibilità ad imenotteri con skin test negativo [11].

In generale, quando l'anamnesi recente è suggestiva di esposizione ad un allergene noto, la diagnosi di anafilassi è agevole, specie se nel quadro clinico sono presenti manifestazioni cutanee (orticaria e, soprattutto, prurito). La diagnosi è invece più difficile nei casi in cui prevalgono i sintomi gastrointestinali e cardiocircolatori. Va tenuto presente che i sintomi cutanei possono mancare in almeno 1/5 dei casi e che l'orticaria è presente in genere solo nel 50-85% dei pazienti con anafilassi [12-18]. Nella casistica di anafilassi fatale di Sampson, su 6 casi ben 5 non avevano sintomi cutanei, un elemento questo che potrebbe avere ritardato la diagnosi e l'applicazione di opportune misure terapeutiche [19]. In particolare, sono stati descritti casi di anafilassi con rapida progressione in insufficienza cardiocircolatoria e shock in assenza di orticaria o angioedema [20, 21]. Pertanto, sebbene la maggioranza dei casi di anafilassi si accompagni a sintomi cutanei, va ribadito che la mancanza di questi non consente di escludere questa diagnosi [1, 22]. Molto recentemente, un'apposita Task force internazionale ha stabilito una griglia di criteri clinici in base ai quali formulare una diagnosi di anafilassi (vedi Tabella 2, Capitolo 2) [23].

Nei casi dubbi, comunque, la diagnosi di anafilassi può avvalersi del complemento di alcuni esami di laboratorio, in particolare della determinazione dei livelli serici di triptasi e di istamina. La prima rappresenta uno dei mediatori preformati mastocitari e viene storicamente ritenuta utile per la diagnosi post mortem di anafilassi [24]. Oltre ai mastociti, anche i basofili producono triptasi, ma in quantità 300-700 volte inferiore rispetto ai mastociti presenti nella cute e nel polmone. Pertanto, si ritiene che la concentrazione della triptasi nel sangue rappresenti un indice di attivazione mastocitaria. I livelli di triptasi nel siero raggiungono un picco 60-90 minuti dopo l'esordio dell'anafilassi e si mantengono elevati per circa 5 ore [1, 24, 25]. Pertanto, il periodo migliore per dosare la triptasi ematica è da 1 a 2 ore dopo l'evento, non superando le 6 ore dall'inizio dei sintomi. Tradizionalmente, si ritiene la probabilità di un aumento della triptasi nel siero tanto maggiore quanto più severo è stato l'episodio di anafilassi [24] e livelli post mortem di triptasi ematici superiori a 10 ng/ml vengono ritenuti suggestivi di anafilassi come causa di decesso.

Esistono comunque 2 forme di triptasi, l' α -triptasi e la β -triptasi. Tale distinzione è resa possibile dall'esistenza di monoclonali (indicati dalla sigla B12 e G4) in grado di riconoscere entrambe queste isoforme e di altri

(G5) specifici per la sola β -triptasi [1]. L' α -triptasi (v.n. 1-10 ng/ml) è secreta costitutivamente dal mastocita e rappresenta un indice della "massa" mastocitaria corporea, mentre la β -triptasi (v.n. <1 ng/ml) è indice di attivazione mastocitaria, venendo rilasciata solo a seguito di un episodio acuto di degranulazione [1, 25]. Questa caratteristica rende utile il dosaggio dell' α -triptasi soprattutto nella diagnosi differenziale dell'anafilassi (in special modo, per ovvie ragioni, nelle forme idiopatiche) con la mastocitosi sistemica. I pazienti con mastocitosi producono infatti grandi quantità di α -triptasi, a differenza dei pazienti con anafilassi, nei quali i livelli di quest'ultima risultano generalmente nella norma. A seguito di un evento anafilattico, i livelli sierici di β -triptasi aumentano in entrambe queste categorie di pazienti. Pertanto il rapporto tra triptasi totale ($\alpha+\beta$) e β -triptasi viene ritenuto utile nel distinguere tra episodi acuti di degranulazione mastocitaria in pazienti con mastocitosi sistemica ed episodi di anafilassi in individui non affetti da questa patologia. In generale, un rapporto triptasi totale/ β -triptasi ≤ 10 viene ritenuto indicativo di un evento anafilattico non correlato a mastocitosi, mentre un rapporto >20 o livelli basali di α -triptasi >20 ng/ml indirizzano verso questa patologia [1].

L'utilizzo della triptasi nella diagnosi post mortem di anafilassi si basa sul fatto che i livelli di questo enzima nel sangue prelevato da cadavere sono abbastanza stabili nel tempo, potendo rimanere elevati talvolta per alcuni giorni in sieri conservati a temperatura ambiente e diversi mesi in campioni congelati [24]. È stato comunque recentemente sottolineato che l'aumento dei livelli sierici di questo enzima non è specifico di questa condizione e che, inoltre, normali valori di triptasi non escludono l'anafilassi come causa di decesso [1]. Sono stati infatti segnalati casi di pazienti deceduti per altre cause con riscontro di valori elevati di triptasi nel sangue [26, 27]. Per converso, un aumento della triptasi (>15 ng/ml) nel siero è stato riportato in pazienti privi delle classiche manifestazioni di un'anafilassi severa (come l'ipotensione o la tachicardia) [28]. Secondo Sampson, inoltre, proprio nell'anafilassi da alimenti l'elevazione della triptasi può spesso mancare, a testimonianza del ruolo svolto probabilmente in questi casi da altri elementi cellulari, come i basofili o i monociti/macrofagi [19, 22]. Osservazioni preliminari in soggetti con allergia al veleno di imenotteri indicherebbero che il dosaggio seriato di questo marcatore (a 15 e 60 min) può aumentarne la sensibilità [29].

Anche il dosaggio plasmatico dell'istamina può rivestire una qualche utilità nella diagnosi di anafilassi. L'istamina aumenta nel sangue già dopo 5-10 minuti dall'evento e ritorna a valori di normalità dopo appena 30-60

minuti [1]. Più a lungo invece (fino a 24 ore) permangono livelli elevati del suo metabolita (metil-istamina) nelle urine a seguito di un episodio di anafilassi. Non sempre, comunque, vi è correlazione tra elevazione dell'istamina e aumento della triptasi nel sangue, essendo comune il riscontro di pazienti che presentano un aumento di uno solo di questi due marcatori [30]. Nello studio di Lin e coll. [28], solo il 21% dei pazienti con una diagnosi di anafilassi presentava un aumento della triptasi e il 42% un aumento dell'istaminemia. Inoltre, può essere interessante notare come nello stesso studio l'unico elemento in grado di predire l'elevazione dei livelli ematici di triptasi e istamina era rappresentato dall'estensione delle lesioni cutanee.

In alcune specifiche forme di anafilassi da agenti fisici, in presenza di un'anamnesi dubbia o anche solo compatibile, può essere utile l'esecuzione di test specifici volti a riprodurre le manifestazioni cliniche (es., test della corsa nell'anafilassi da sforzo, test del cubetto nell'anafilassi da freddo). Per quanto concerne il test del cubetto, va ricordato che questo può risultare falsamente negativo fin nel 30% dei casi di orticaria/anafilassi da freddo e che il prolungarne la durata fino a 20 minuti secondo alcuni autori ne aumenterebbe la sensibilità [31].

Particolarmente complessa è la diagnosi di anafilassi da sforzo alimento-dipendente, nella quale, nei casi con storia clinica non chiara, spesso bisogna ricorrere al test di provocazione orale combinato con un test da sforzo a distanza di 30-90 minuti dal pasto [32, 33]. In questi pazienti è indispensabile il monitoraggio, oltre che dei parametri vitali (frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, pressione arteriosa), anche della funzionalità respiratoria fino a 2-3 ore dal completamento del test. Non va dimenticato che in rari casi di anafilassi da sforzo alimento-specifica possono essere implicati più alimenti insieme, i quali, se assunti separatamente prima del test da sforzo, possono risultare in un test falsamente negativo [34]. Va comunque enfatizzata l'importanza di eseguire tali test in ambiente idoneo e con la disponibilità di tutte le misure terapeutiche di emergenza necessarie a fronteggiare una reazione anafilattica, ivi inclusa la disponibilità di un'equipe rianimatoria. Tale test, a nostro avviso, andrebbe comunque riservato ai casi con storia clinica controversa, specie nelle forme non IgE-mediate e laddove l'alimento potenzialmente implicato sia stato assunto insieme ad altri.

Per quanto concerne l'anafilassi idiopatica, si comprende come questa rappresenti una diagnosi di esclusione.

Bibliografia

1. AA VV (2005) The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 115(suppl):S483-S523
2. Rosen JP, Selcow JE, Mendelson LM et al (1994) Skin testing with natural foods in patients suspected of having food allergies: is it a necessity? *J Allergy Clin Immunol* 93:1068-1070
3. Norgaard A, Skov PS, Bindslev-Jensen C (1992) Egg and milk allergy in adults: comparison between fresh foods and commercial allergen extracts in skin prick test and histamine release from basophils. *Clin Exp Allergy* 22:940-947
4. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC et al (1987) Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol* 79:660-670
5. Novembre E, Bernardini R, Bertini G et al (1995) Skin prick test induced anaphylaxis. *Allergy* 50:511-513
6. Valyasevi MA, Maddox DE, Li JT (1999) Systemic reactions to allergy skin tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 83:132-136
7. Valyasevi MA, Van Dellen RG (2000) Frequency of systematic reactions to penicillin skin tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 85:363-365
8. Vanin E, Zanonato S, Baraldi E et al (2002) Anaphylactic reaction after skin-prick testing in an 8-year-old boy. *Pediatr Allergy Immunol* 13:227-228
9. Yunginger JW, Ahlstedt S, Eggleston PA et al (2000) Quantitative IgE antibody assays in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 105:1077-1084
10. Golden DB, Kagey-Sobotka AK, Norman PS et al (2001) Insect allergy with negative venom skin tests. *J Allergy Clin Immunol* 107:897-901
11. Golden DB, Tracy JM, Freeman DR et al (2003) Negative venom skin test results in patients with histories of systemic reactions to sting. *J Allergy Clin Immunol* 112:495-498
12. Lockey RF, Turkeltaub P, Baird-Warren IA et al (1998) The hymenoptera venom study I, 1979-82: demographic and history-sting data. *J Allergy Clin Immunol* 82:370-381
13. Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R et al (1998) Anaphylaxis in children: clinical and allergological features. *Pediatrics* 101:e8
14. Yocum MW, Butterfield JH, Klein JS et al (1999) Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: a population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 104:452-456
15. Brown AF, McKinnon D, Chu K (2001) Emergency department anaphylaxis: a review of 142 patients in a single year. *J Allergy Clin Immunol* 108:861-866
16. Bohlke K, Davis RL, deStefano F et al (2004) Epidemiology of anaphylaxis among children enrolled in a health maintenance organization. *J Allergy Clin Immunol* 113:536-542
17. Helbling A, Hurni T, Mueller UR et al (2004) Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940,000 inhabitants of the Swiss Canton Bern. *Clin Exp Allergy* 34:285-290
18. Braganza SC, Acworth JP, McKinnon DR et al (2006) Paediatric emergency department anaphylaxis: different patterns from adults. *Arch Dis Child* 91:159-163
19. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP (1992) Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 327:380-384
20. Viner NA, Rhamy RK (1975) Anaphylaxis manifested by hypotension alone. *J Urol* 113:108
21. Soreide E, Harboe S (1988) Severe anaphylactic reactions outside hospital: etiology, symptoms and treatment. *Acta Anaesthesiol Scand* 32:339-342

22. Sampson HA (2003) Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics* 111:1601-1608
23. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL et al (2006) 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* 117:391-397
24. AA VV (1998) The diagnosis and management of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 101:S465-S527
25. Hamilton RG, Adkinson FA (2003) Clinical and laboratory assessment of IgE-dependent hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 111:S687-S701
26. Randall D, Butts J, Halsey J (1995) Elevated postmortem tryptase in the absence of anaphylaxis. *J Forensic Sci* 40:208-211
27. Edston E, Gidlund E, Wickman M et al (1999) Increased mast cell tryptase in sudden infant death syndrome: anaphylaxis, hypoxia, or artifact? *Clin Exp Allergy* 29:1648-1654
28. Lin RY, Schwartz LB, Curry A et al (2000) Histamine and tryptase levels in patients with acute allergic reactions: an emergency department-based study. *J Allergy Clin Immunol* 106:65-71
29. Brown SGA, Blackman KE, Heddle RJ (2004) Can serum mast cell tryptase help diagnose anaphylaxis? *Emerg Med Australasia* 16:120-124
30. La Roche D, Vergnaud M, Sillard B et al (1991) Biochemical markers of anaphylactoid reactions to drugs. Comparison of plasma histamine and tryptase. *Anesthesiology* 75:945-949
31. Alangari AA, Twarog FJ, Shih MC et al (2004) Clinical features and anaphylaxis in children with cold urticaria. *Pediatrics* 113:e313-e317
32. Romano A, Fonso M, Giuffreda F et al (1995) Diagnostic work-up for food-dependent, exercise-induced anaphylaxis. *Allergy* 50:817-824
33. Tilles S, Schocket A, Milgrom H (1995) Exercise-induced anaphylaxis related to specific foods. *J Pediatr* 127:587-589
34. Aihara Y, Kotoyori T, Takahashi Y et al (2001) The necessity for dual food intake to provoke food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FEIAn): a case report of FEIAn with simultaneous intake of wheat and umeboshi. *J Allergy Clin Immunol* 107:1100-1105

10. Diagnosi differenziale

Premessa

Questo capitolo esamina le situazioni citate nella letteratura recente da porre in diagnostica differenziale con l'anafilassi con i criteri necessari per confermare o escludere le singole ipotesi diagnostiche.

Quando l'anamnesi recente è suggestiva per esposizione ad un allergene noto, la diagnosi di anafilassi è agevole, specie se nel quadro clinico sono presenti manifestazioni cutanee (orticaria e prurito, soprattutto). La diagnosi è invece più difficile in caso di prevalenti manifestazioni gastrointestinali e soprattutto cardiocircolatorie.

In caso di anafilassi IgE-dipendente, la presenza delle IgE specifiche sieriche e/o cutanee costituisce il fondamento diagnostico. La β -triptasi (che è rilasciata durante la degranolazione mastocitaria) è elevata nella prima ora dall'inizio dell'episodio e può rimanere elevata fino a 12 ore, specie negli episodi di anafilassi da puntura d'insetti o da farmaci. Essendo stabile a temperatura ambiente, può essere dosata anche su campioni di siero ottenuti post mortem [1]. In caso di anafilassi da alimenti, comunque, la β -triptasi è raramente elevata, forse per il fatto che, più che i mastociti, in questo tipo di reazione sono coinvolti dal punto di vista patogenetico, altri tipi cellulari come basofili e monociti-macrofagi. Ricordiamo che elevati livelli di α -triptasi (o triptasi immatura) possono indicare la presenza di mastocitosi come agente causale dell'episodio, poiché questa affezione è caratterizzata da iperproduzione basale, appunto, di α -triptasi. Fino a 24 ore dopo l'inizio dei sintomi è possibile anche ritrovare metilistamina nelle urine [2].

Patologie respiratorie, neurologiche e gastroenteriche frequenti

Vogliamo anzitutto ricordare quadri clinici importanti, facilmente distinguibili dall'anafilassi ma degni di menzione per frequenza e gravità: tutte le situazioni di distress respiratorio, e tra queste la presenza di corpi estranei in trachea, e tutte le sindromi epilettiche in cui prevale l'ipotonia e la perdita di coscienza. Non è inoltre infrequente osservare manifestazioni orticarioidi in corso di gastroenteriti, specie se persistenti.

Reazioni vaso-vagali (vasodepressive)

Sono quelle che più frequentemente mimano un'anafilassi: sono caratterizzate da ipotensione, pallore, debolezza, nausea, vomito e sudorazione profusa; solitamente riconoscono come causa uno stress fisico o emozionale; è presente bradicardia e non tachicardia, mentre la pressione arteriosa può essere normale; poiché la frequenza cardiaca può essere normale o ridotta anche in corso di anafilassi vera (come riportato in corso di anafilassi da puntura di insetti [3]), un importante criterio di diagnosi differenziale è la mancanza di broncospasmo e soprattutto di manifestazioni cutanee come orticaria, angioedema, flushing. L'attivazione vagale sarebbe dovuta a stimolazione di tonocettori della parete del ventricolo sinistro dovuta a riduzione del ritorno venoso [2].

Sindromi con "flushing"

Le entità cliniche che producono flushing vanno poste in diagnosi differenziale con l'anafilassi: infatti in queste situazioni cliniche vengono prodotti mediatori in grado di produrre sintomi simili a quelli dell'anafilassi. Tra queste, la sindrome da carcinoide, dovuta alla secrezione da parte del tessuto tumorale carcinoide di vari mediatori tra cui istamina, calcicreina, neuropeptidi, prostaglandine e serotonina [4]. Questi pazienti presentano flushing, diarrea, dolori addominali, quadri cardiovascolari e wheezing. Anche nel carcinoma midollare della tiroide (CMT) si può osservare un flush persistente al volto e alle estremità. I pazienti hanno anche telangectasie e spes-

so una storia familiare di CMT. Anche neoplasie secernenti peptidi vasoattivi intestinali, come tumori pancreatici, possono manifestarsi con flush persistente [2].

Manifestazioni autonome in corso di epilessia (epilessia autonoma) possono essere caratterizzate da crisi ipo o ipertensive, flush, tachicardia e sincope. In altri casi si può parlare di flushing idiopatico poiché la causa rimane sconosciuta. Solitamente si tratta di femmine nelle quali si associa palpitazione, diarrea, ipotensione, in assenza di manifestazioni respiratorie [4].

Le “sindromi da ristorante”

La sindrome sgombroide è la più comune causa di sindrome da ristorante, definita anche “avvelenamento da istamina” [2]. È dovuta all’assunzione di pesce parzialmente decomposto e contenente notevoli quantità di istamina prodotta dall’enzima batterico istidina decarbossilasi. Istamina e acido cisurocanico sono prodotti da batteri che proliferano nel pesce immagazzinato ad alte temperature; tra questi sono incriminati la *Klebsiella Pneumoniae* e il *Proteus Morgani*. I pazienti che assumono isoniazide sembrano particolarmente predisposti [5]. Le manifestazioni cutanee sono le più comuni e consistono di solito in un flush prolungato in assenza di pomfi. La diagnosi è facilmente sospettabile perché si presenta in più individui che hanno assunto lo stesso pesce. La sindrome sgombroide è inoltre caratterizzata da elevati livelli di istamina in assenza di elevati livelli di triptasi serica.

La cosiddetta “sindrome da ristorante cinese” è indotta dall’ingestione di elevate quantità di monosodio glutammato (MSG). I sintomi sono dolore toracico, bruciore facciale, flushing, parestesie, sudorazione, cefalea, palpitazioni, nausea, vomito. Nei bambini possono comparire brividi, freddo, gridi e delirio. Il meccanismo non è noto, anche se si suppone che il MSG possa produrre una “acetilcolinosi”. Dal 15 al 20% della popolazione è sensibile a dosi moderate di MSG, ma con grandi quantità il quadro clinico può manifestarsi in qualsiasi individuo. I sintomi iniziano dalla prima ora fino anche alle 12-14 ore [5].

I solfiti sono sostanze contenute in gran quantità in gelatine, salse, vino, succhi di frutta, frutta disidratata, molluschi che si consumano in genere in ristoranti orientali. I sintomi da ingestione eccessiva possono verificarsi da 1 a 14 ore dopo l’ingestione e sono caratterizzati da flushing, dolori toracici, broncospasmo, parestesie, sudorazione, cefalea, palpitazioni, nausea e vomito, ipotensione. La storia può svelare una familiarità.

Altre cause di shock

Lo shock ipovolemico può associarsi a diarrea e dolori addominali ma, come in tutte le forme ipotensive, è assente l'interessamento cutaneo. Gli shock ipovolemico, settico e cardiogeno, inoltre, presuppongono solitamente una condizione di base e quindi non presentano in genere difficoltà di diagnostica differenziale [6].

Produzione eccessiva di istamina "endogena"

Si tratta di condizioni rare, come la mastocitosi sistemica, di cui abbiamo già accennato nella sezione introduttiva. Per lo più la malattia di base è conosciuta ed è quindi agevole una diagnosi differenziale, sebbene la terapia non si discosti di troppo da quella della vera anafilassi.

Ancor più rare ma degne di menzione sono la leucemia acuta promielocitica e la leucemia basofila; stimolo appropriato per indurre un quadro clinico anafilassi-simile è, in questi pazienti, l'assunzione di tretinoina [7]. La liberazione massiva di istamina è alla base di episodi di anafilassi descritti da rottura di cisti idatidee da echinococco [8].

La "red man syndrome" indotta dalla vancomicina può essere mediata dal rilascio di istamina. Il farmaco stimola il rilascio di istamina direttamente dai mastociti in assenza di sensibilizzazione [6]. La rapida infusione endovenosa può causare reazioni eritematose o orticarioidi, tachicardia e ipotensione; nei casi più estremi si parla di "red neck" o "red man syndrome".

Malattie inorganiche

Sono condizioni che possono mimare l'anafilassi: gli attacchi di panico si manifestano con lipotimia, tachicardia, flushing, polipnea, sintomi gastrointestinali; la disfunzione delle corde vocali, tipica dell'adolescente, è causata da un'involontaria adduzione delle corde vocali che tende ad occludere la rima glottidea determinando così una dispnea sia inspiratoria che espiratoria [9]. La diagnosi non è semplice e può essere fatta in laringoscopia nel corso di un test alla metacolina. Lo stridore di Munchausen è invece

un'adduzione volontaria delle corde vocali. Questi pazienti giungono al pronto soccorso con un edema laringeo indotto. A differenza del quadro precedente, l'adduzione delle corde nello stridore di Munchausen si risolve se si invita il paziente a tossire [10]. Anche il globo isterico può essere posto in diagnosi differenziale con l'anafilassi: è una sensazione di blocco a livello faringo-esofageo tipico di soggetti ansioso-isterici. La sensazione è quella di un corpo estraneo che impedisce la deglutizione e dà senso di soffocamento.

Iperventilazione su base ansiosa con disfagia, disestesie periorali e periferiche possono manifestarsi (ma più spesso nell'adulto) in caso di esposizione a sostanze alimentari o inalate, che sono percepite dal paziente come allergeni: ancora una volta l'assenza di obbiettività cutanea è di ausilio.

Altre cause

L'angioedema ereditario da deficit di C1-inibitore è una rara affezione autosomica dominante caratterizzata da episodi ricorrenti di edema sottocutaneo e sottomucoso che può coinvolgere l'apparato respiratorio e l'apparato gastrointestinale [11]. Di solito le cause scatenanti sono rappresentate da traumi banali, come ad esempio semplici manipolazioni odontoiatriche. La prevalenza nella popolazione generale è di 1:50.000. Il deficit dell'inibitore del C1 esterasi determina, oltre all'attivazione della cascata complementare, anche l'attivazione dei sistemi delle chinine e della plasmina che amplificano gli eventi. Gli attacchi addominali possono essere acuti e mimare, oltre che anafilassi, emergenze con possibili inutili interventi chirurgici. L'edema acuto di lingua, faringe e laringe può mimare un episodio di anafilassi e costituisce in questi pazienti la causa di morte nel 15-30% dei casi. Solitamente, peraltro, si tratta di pazienti con diagnosi accertata e quindi non sussistono problemi di diagnosi differenziale. Bassi livelli di C4 orientano per la diagnosi, che andrà completata con il dosaggio antigenico e funzionale del C1-inibitore.

La cosiddetta "systemic capillary leak syndrome" (sindrome sistemica da incontinenza capillare) è un'affezione grave, talora fatale, che colpisce giovani donne e caratterizzata da episodi acuti di aumento generalizzato della permeabilità del microcircolo con spostamento del plasma nel comparto extravasale [12]. Compare quindi angioedema generalizzato, ansia, malessere, irritabilità, oliguria, anuria. La causa è sconosciuta; si può talora documentare la liberazione massiva di alcune citochine come la IL-2.

La sindrome di Gleich fa parte di un sottogruppo della sindrome ipereosinofila (HES) in cui non c'è coinvolgimento d'organo. Gli episodi si presentano in genere con angioedema a faccia, tronco, mani, piedi, orticaria pruriginosa, febbre, rapido aumento di peso. Si può documentare ipereosinofilia (fino a 60-70.000/mm³) con iper-IgA e iper-IgE. La sintomatologia è correlata al numero di eosinofili periferici che, rilasciando i loro granuli nella cute, determinano degranolazione mastocitaria e conseguente angioedema [13].

La Tabella 1 riassume i quadri di diagnostica differenziale citati nel testo [6, 14-16].

Tabella 1. Anafilassi nel bambino: diagnosi differenziale

- Quadri clinici frequenti coinvolgenti organi vari Distress respiratorio Epilessia Gastroenterite con orticaria	- Altre cause di shock Ipovolemico Settico Cardiogeno
- Reazioni vaso-vagali	- Eccesso di Istamina endogena Mastocitosi sistemica Leucemia promielocitica Leucemia basofila Rottura di cisti idatidea "Red man syndrome"
- Reazioni vaso-vagali	
- Flush syndromes Carcinoide Carcinoma midollare tiroideo Tumori pancreatici Epilessia autonoma Flushing idiopatico	- Da cause inorganiche Attacchi di panico Stridore di Munchausen Globo isterico Iperventilazione ansiosa
- Sindrome da ristorante Sindrome sgombroide S. da monosodioglutammato S. da solfiti	- Altre cause Angioedema ereditario Systemic Capillary leak syndrome Sindrome di Gleich

Bibliografia

1. Schwartz L, Yunginger J, Miller J et al (1989) The time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis. *J Clin Invest* 83:1551-1555
2. Lieberman P (2006) Anaphylaxis. *Med Clin N Am* 90:77-95
3. Brown SGA, Blackman KE, Stenleke V et al (2004) Insect sting anaphylaxis: prospective evaluation of treatment with intravenous adrenaline and volume resuscitation. *Emerg Med* 21:149-154
4. Aldrich LB, Moattari R, Vinik AL (1988) Distinguishing features of idiopathic flushing and carcinoid syndromes. *Arch Intern Med* 148:2614-2618
5. Settupane GA (1986) The restaurant syndromes. *Arch Intern Med* 146:2614-2618
6. Lieberman P (1998) Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. In: Middleton E Jr (Ed) *Allergy. Principles and practice*, 5th ed. Mosby, Philadelphia, pp 1079-1092
7. Koike T, Tatewaki W, Aoki A (1992) Brief report: severe symptoms of hyperhistaminemia after the treatment of acute promyelocytic leukemia with tretinoin. *N Engl J Med* 327:385-387
8. Wellhoener P, Weitz G, Bechstein W et al (2000) Severe anaphylactic shock in a patient with a cystic liver lesion. *Int Care Med* 26:1578
9. Goodman DL, O'Connell MA, Sklarew PR (1991) Vocal cord dysfunction presenting as anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 87:278
10. Patterson R, Schatz M (1975) Factitious allergic emergencies: anaphylaxis and laryngeal edema. *J Allergy Clin Immunol* 56:152-159
11. Gompels MM, Lock RJ, Abinun M et al (2005) C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol* 139:379-394. Erratum in: *Clin Exp Immunol* 141:189-190
12. Sahnoun I, Harmouche H, Aouni M et al (2005) Systemic capillary leak syndrome: two case reports. *Rev Med Interne* 26:409-414
13. Gleich GJ (1984) Episodic angioedema associated with eosinophilia. *N Eng J Med* 310:1621-1626
14. Ellis AK, Day JH (2003) Diagnosis and management of anaphylaxis. *CMAJ* 169:307-311
15. Montanaro A, Bardana EJ Jr. (2002) The mechanisms, causes, and treatment of anaphylaxis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 12:2-11
16. Tang AW (2003) A practical guide to anaphylaxis. *Am Fam Phys* 68:1325-1332

11. Prevenzione in età pediatrica

L'anafilassi è la più grave delle reazioni allergiche, e un bambino che ha subito un episodio di anafilassi è a rischio di nuovi episodi [1]. La principale strategia nella gestione del bambino a rischio di anafilassi è innanzi tutto la prevenzione degli episodi futuri. Un corretto programma di prevenzione dell'anafilassi può essere articolato solo per i casi che hanno già presentato un pregresso analogo episodio, pertanto l'identificazione del fattore causale è lo strumento più importante per ridurre i rischi di una recidiva.

Identificazione dell'agente scatenante

La reazione di anafilassi si verifica, di norma, a brevissima distanza temporale dall'esposizione nei confronti dell'allergene offendente. Rimane pertanto relativamente semplice l'identificazione della causa qualora si tratti di un farmaco, di una puntura d'imenottero che arreca vivo dolore, o di un unico alimento assunto. Meno semplice l'identificazione quando è in causa un alimento nascosto [2] oppure si è verificata la contemporanea assunzione di più alimenti.

La diagnosi, nei casi dubbi, deve comunque essere rigorosa. Se l'anamnesi alimentare dell'episodio e i test diagnostici in vivo (SPT) e in vitro (RAST) danno una risposta inequivocabile, non è necessario sottoporre un bambino ad un test di provocazione orale (TPO) [3]. Se invece l'identificazione dell'alimento responsabile, per vari motivi, non è possibile, i TPO per il ventaglio di alimenti comunque sospetti potrebbero risultare salvavita [4]. Poiché si tratta di reazioni IgE-mediate con chiara espressività clinica, non servono di norma le procedure per il TPO in cieco: un TPO in aperto è

sufficiente nella quasi totalità dei casi. È ovvio che in tali casi il TPO deve iniziare con un test labiale e le dosi iniziali devono essere estremamente frazionate e proposte dopo più ampi intervalli temporali per poter interrompere il test ai primissimi segni di reattività clinica. È infatti importante ricordare che anche una piccolissima quantità di allergene alimentare può indurre l'anafilassi, così come già descritto anche per i test cutanei [5]. Viceversa, non articolando correttamente un programma diagnostico, si rischia anche di etichettare come anafilattici da alimenti bambini che in realtà non lo sono, medicalizzando inutilmente situazioni che non lo richiedono, anche con l'indicazione all'adrenalina autoiniezione. Poiché l'anafilassi alimentare, come tutte le esperienze a rischio di vita, porta ad un profondo coinvolgimento psicologico dei genitori di un bambino affetto, come dimostrato nel caso dell'allergia alle arachidi [6], bisogna assicurarsi che la diagnosi di anafilassi sia dettagliatamente comprovata.

Occorre anche ricordare la recente classificazione di Sampson dell'anafilassi per evitare di diagnosticare come anafilattico chi non lo è [7]. In poche parole, chi presenta una grave reazione asmatica dopo l'ingestione di un alimento non ha un'anafilassi alimentare, ma solo un asma bronchiale indotto da allergia alimentare perché risulta essere coinvolto solo l'apparato respiratorio. Oppure, chi presenta prurito, orticaria ed angioedema generalizzato non ha avuto anafilassi ma una reazione solo cutanea secondaria ad allergia alimentare. Una diagnosi corretta permette anche di assottigliare sempre più la quota di anafilassi idiopatiche che, non avendo causa certa, finiscono con l'essere poco passibili di rientrare in programmi di prevenzione. Infatti, l'anafilassi può essere prevenuta con successo solo quando i fattori causali della sua comparsa sono pienamente conosciuti. Così non avviene nel caso dell'anafilassi idiopatica.

Una volta individuato il fattore causale dell'anafilassi, occorre instaurare una strategia per evitarlo ed insegnare, a tutte le persone che abitualmente stanno vicine al bambino, il comportamento da adottare in caso di eventuale nuova esposizione.

Educazione sanitaria per evitare l'allergene e sapere che fare in caso di nuovo episodio

I programmi di prevenzione nei confronti dell'anafilassi devono essere multidirezionali e devono specialmente coinvolgere il nucleo familiare allar-

gato del bambino affetto, le istituzioni scolastiche e gli operatori sanitari (medici, infermieri, ecc).

Nei confronti del nucleo familiare, che deve comprendere in maniera estensiva, oltre a genitori e fratelli, tutte le persone che restano quotidianamente a contatto con il bambino (nonni, baby-sitter, ecc), uno strumento fondamentale di prevenzione degli effetti dell'anafilassi è l'*action plan* che deve sempre essere consegnato e spiegato dal pediatra allergologo nel momento in cui si consegna la confezione con l'autoiniettore di adrenalina [8]. L'*action plan* non serve a prevenire l'anafilassi ma a ridurre il rischio, attraverso l'impiego di un farmaco salvavita, che la reazione sistemica possa risultare fatale. Poiché il genitore, nel momento in cui il proprio figlio presenta un fenomeno anafilattico, potrebbe non essere del tutto in grado di sapere quando e come utilizzare l'adrenalina, è necessario spiegare con semplicità, ma nei particolari, da un lato, cosa il genitore deve osservare visivamente nel bambino, apparato per apparato e, dall'altro, il comportamento reattivo, se occorre, in base a quanto già stabilito dall'*action plan*, in merito all'utilizzo dell'adrenalina e dell'antistaminico. Devono essere spiegati in dettaglio i sintomi di esordio e la sequenza comportamentale della somministrazione di adrenalina. Occorre anche ricordare che le informazioni contenute nell'*action plan*, perché possano essere sempre ricordate nel tempo, dovranno essere ripetute periodicamente.

Un altro momento importante per prevenire le importanti manifestazioni cliniche dell'anafilassi è la corretta prescrizione della giusta dose dell'adrenalina autoiniettabile. Infatti, l'adrenalina con l'autoiniettore potrebbe essere sotto o sovradosata nel momento in cui si esegue la prescrizione medica. Poiché le dosi di adrenalina in commercio con l'autoiniettore sono soltanto due, 0,15 e 0,3 mg, nel caso in cui il bambino abbia un peso intermedio alle due diverse dosi dovrà essere prescritta, nell'*action plan*, la dose maggiore di adrenalina se concomita anche una soltanto delle condizioni elencate nella Tabella 1 [9].

Sono state stilate linee guida per la prevenzione degli episodi di anafilassi nelle scuole, di vario grado, sia con iniziative nazionali [10] che locali [11]. I punti nodali della prevenzione in ambito scolastico sono 4 e sono specificati nella Tabella 2 [10].

L'implementazione di queste linee guida deve creare un preliminare circuito d'informazioni indispensabile per un corretto programma di prevenzione perché il bambino allergico ha il diritto inalienabile che la famiglia, gli operatori sanitari e le istituzioni provvedano a mettere in opera tutti i provvedimenti volti a ridurre i rischi connessi alla sua malattia. È indubbio che gli sforzi, almeno per quanto concerne l'anafilassi da alimenti, dovranno

Tabella 1. Quando prescrivere una dose maggiore di adrenalina

- diagnosi pregressa di asma bronchiale
- anafilassi da arachidi, noci, latte, uovo, pesce, frutti di mare
- lontananza o difficoltà per raggiungere un Pronto Soccorso
- situazione familiare disagiata
- anamnesi positiva per grave reazione anafilattica

Tabella 2. La prevenzione a scuola

- acquisizione delle informazioni mediche per i bambini a rischio di anafilassi da parte del personale scolastico;
- programmi di educazione sanitaria rivolti al personale scolastico per la prevenzione dell'anafilassi;
- utilizzo di strategie pratiche per evitare l'esposizione agli allergeni scatenanti;
- educazione sanitaria rivolta ai bambini a rischio, collaboranti, in relazione all'età

no essere concentrati nell'età adolescenziale, dove sono segnalati con maggior frequenza i casi fatali [12], anche perché il ragazzo tende ad essere più autonomo ed, eludendo la sorveglianza dei genitori, può più facilmente venire a contatto con l'alimento incriminato.

Cianferoni e coll. [13] hanno studiato i rischi di recidiva in età pediatrica anche attraverso indagini telefoniche retrospettive. In questo follow-up di 7 anni, eseguito nel nostro territorio, 14/46 bambini hanno presentato episodi recidivanti di anafilassi, ma il maggior rischio di recidiva era correlato alla presenza di dermatite atopica ($p = 0,04$), di orticaria-angioedema ($p = 0,0002$) e alla sensibilizzazione con prick positivo ad almeno un alimento ($p < 0,04$).

I programmi di prevenzione dovranno essere orientati anche verso il personale medico e pediatrico. Infatti Wang riporta che solo il 51% dei pediatri e il 17% dei medici internisti ritengono che la somministrazione intramuscolo di adrenalina sia la scelta terapeutica migliore di fronte ad un'anafilassi severa [14]. Inoltre, nel corso di un programma di sorveglianza per l'anafilassi nello stato del Massachusetts, è emerso che il 24% degli scolari che aveva presentato in passato un'anafilassi severa non era a conoscenza di avere un'allergia potenzialmente a rischio di vita [15]. È molto probabile che questo tipo d'informazione, che è difficile da perdere nel tempo, non sia stata fornita dal proprio medico per un comune errore di sottostima del problema.

Anche i potenziali fattori di rischio per una futura severa reazione di anafilassi dovranno essere meglio conosciuti da medici e pediatri. Infatti, Wang e coll. [14] riportano che solo il 34% dei pediatri e il 25% dei medici internisti ritengono l'asma severo un fattore di rischio per un successivo episodio di anafilassi grave. Analogamente, solo il 51% dei pediatri e il 48% dei medici internisti considerano l'asma in genere un fattore rischio.

Occorre anche verificare che gli interventi di prevenzione proposti per ridurre le reazioni allergiche severe siano veramente efficaci nel contrarre il numero di tali eventi. In una regione svedese, dopo un intervento di prevenzione per le reazioni anafilattiche da alimento, si è assistito ad un decremento di casi fatali da 1,75 a 0,86 per anno e ad una riduzione dei casi a "rischio di vita" da 3 a 1 per anno [15].

La prevenzione in ospedale

È importante che, quando un bambino giunge in Pronto Soccorso per una reazione di anafilassi, non solo venga curato correttamente per la manifestazione clinica che è in corso, ma ottenga un ricovero per poter monitorare l'eventuale insorgenza di una reazione anafilattica bifasica [16]. È molto temibile tale evenienza: la frequenza delle reazioni bifasiche, in età pediatrica e nel corso di anafilassi, è del 6% [17]; l'intervallo libero tra i due eventi è compreso fra 2 e 72 ore (con valor medio di 6-10 ore), ma nessun sintomo è predittivo di ricorrenza tardiva. Il primo episodio di anafilassi in tali casi sembra risolto, poi si presentano ricadute spesso severe nel corso della seconda fase. La ripresa dei sintomi è tipicamente più refrattaria alla terapia standard e richiede più spesso intubazione e ventilazione meccanica [18]. Gli steroidi orali non sono utili nel prevenire, dopo la prima anafilassi, la reazione bifasica a breve distanza [19].

Negli Stati Uniti, un ricovero successivo alla prima manifestazione anafilattica avviene solo raramente, anche per questioni riguardanti la spesa sanitaria e per la necessità che un'assicurazione possa coprire l'onere delle spese. Infatti, in 678 anafilassi da alimento giunte in Pronto Soccorso, ben il 97% dei pazienti venivano direttamente dimessi senza ricovero [20]. La prevenzione degli episodi futuri di anafilassi può già essere iniziata in Pronto Soccorso. È importante che già in tale sede possano essere fornite al bambino e alla famiglia una serie di informazioni preliminari utili per la gestione futura del caso. Dalla stessa casistica appena descritta emerge che il 40% degli interessati viene istruito in Pronto Soccorso ad evitare l'allergene

responsabile, il 16% ha la prescrizione dell'adrenalina con autoiniettore, solo il 12% ha l'indicazione per una visita specialistica allergologica.

Le reazioni di anafilassi possono anche verificarsi in ospedale nel corso di procedure diagnostiche, come indagini radiologiche con l'utilizzo di mezzi di contrasto iodati e, soprattutto, durante l'esecuzione di test diagnostici per l'allergia alimentare come i TPO con alimenti.

In una valutazione retrospettiva di 204 bambini con dermatite atopica che avevano eseguito 349 TPO con alimenti si era verificata una reazione clinica nel corso di 178 TPO (51%) [21]. Di questi, 120 (67%) erano stati sottoposti a terapia: orale in 78 casi (65%), parenterale in 42 casi (35%). Su 178 TPO positivi, 26 (14,6%) coinvolgevano almeno 2 apparati e venivano classificati come anafilassi da alimenti. È pertanto indispensabile che tale procedura diagnostica avvenga sempre in ospedale e con la pronta disponibilità di un rianimatore che abbia esperienza pediatrica. Purtroppo, da un'indagine condotta nel nostro territorio nazionale, emerge il dato allarmante che un rianimatore è prontamente disponibile solo in 75 centri sui 268 che eseguono i TPO (pari al 27,9% dei casi) [22].

Prevenzione dell'anafilassi indotta dall'esercizio fisico, dell'anafilassi da esercizio fisico alimento-dipendente e dell'anafilassi da esercizio fisico e assunzione di qualunque alimento

L'anafilassi da esercizio fisico (EIAN) colpisce perlopiù i giovani fra 4 e 30 anni ed è sempre più frequente per l'abitudine del "jogging". In questo caso, l'assunzione dell'alimento non ha alcuna valenza nella patogenesi dell'anafilassi. Può essere indotta da qualunque sforzo: marcia, nuoto, culturismo, travaglio di parto, ecc. Insorge di norma entro 20 minuti dall'inizio dell'attività fisica e l'intensità della reazione non è correlata allo sforzo fisico. Di norma esordisce con prurito, senso di calore, eritema, orticaria, angioedema, e può indurre successivamente disфонia e stridore laringeo, tosse, dispnea e broncospasmo. Non si sa in che modo lo sforzo fisico possa indurre la liberazione massiva in circolo di mediatori vasoattivi prodotti dai mastociti (istamina, cistenil leucotrieni, ecc), ma nel plasma e nelle urine sono comunque rintracciabili elevati livelli d'istamina e metaboliti [23].

L'anafilassi da esercizio fisico alimento-dipendente (FDEIAN) è più frequente in soggetti allergici con pregressa orticaria e/o angioedema.

L'alimento da testare deve essere scelto in base all'anamnesi e alla positività dei test in vivo (prick test) e in vitro (RAST). L'alimento incriminato è solitamente assunto nelle 4-6 ore che hanno preceduto lo sforzo. Talvolta la diagnosi può essere davvero difficoltosa quando la causa è da ricercare in una contaminazione alimentare [24]. Nell'anafilassi da esercizio fisico e assunzione di qualunque alimento (NSFDEIAN) il meccanismo anafilattico non è indotto da uno specifico alimento ma dall'assunzione aspecifica di un pasto, di qualunque genere, assunto nelle 6 ore che precedono l'esercizio fisico. In questi casi prick e RAST per alimenti saranno negativi. La Tabella 3 riporta i criteri di prevenzione da adottare per la FDEIAN e per la NSFDEIAN.

Tabella 3. I criteri per la prevenzione della FDEIAN e della NSFDEIAN

- Una diagnosi corretta
- Evitare l'assunzione dell'alimento incriminato 4-6 h prima dello sforzo (FDEIAN) [3]
- Evitare l'esercizio fisico intenso per almeno 4-6 h dopo i pasti (NSFDEIAN) [3]
- Sospendere l'esercizio fisico ai primi sintomi o se compare prurito generalizzato o senso di calore diffuso
- In caso che lo sforzo fisico post-prandiale sia inevitabile, assicurarsi la presenza di una persona che sia a conoscenza della condizione clinica
- Portare con sé action plan ed autoiniettore di adrenalina

Prevenzione dell'anafilassi da farmaci

Il cardine della prevenzione dell'anafilassi da farmaci è senz'altro una buona anamnesi prima di somministrare un farmaco. In molti casi, un'attenta analisi del tipo di pregressa reazione descritta dal bambino o dai genitori dopo l'assunzione di un farmaco non orienta per una reazione anafilattica. In molti casi viene evitato un farmaco solo nell'incertezza di un'ipotetica reazione senza che ce ne sia un reale motivo. Nei casi, invece, di vera anafilassi da farmaci occorre fornire un elenco aggiornato dei principi attivi, con i rispettivi nomi commerciali, che devono essere evitati perché potrebbero reagire in modo crociato, da un punto di vista immunologico, con il farmaco che in passato era stato responsabile della reazione sistemica. Altre corrette norme di profilassi, nel bambino non noto per rischio di anafilassi da farmaco, sono quelle di somministrare, ove possibi-

le, farmaci per via orale rispetto alla via parenterale e tenere in osservazione il bambino per 30 minuti dopo la somministrazione di farmaci per via parenterale. In casi molto selezionati e laddove sia irrinunciabile l'utilizzo di uno specifico principio attivo è possibile intraprendere un programma di desensibilizzazione a basse dosi.

Prevenzione dell'anafilassi da lattice

Nel caso dell'allergia al lattice è possibile eseguire una prevenzione primaria nella classe di bambini ad alto rischio con spina bifida e/o anomalie urogenitali, rivolta cioè ad impedire la sensibilizzazione che avverrebbe nel momento in cui, con le prime pratiche chirurgiche, si determinasse l'esposizione a questa sostanza. In età pediatrica sono considerati a rischio di allergia al lattice anche i bambini con allergia ad alcuni tipi di frutta, come banana, kiwi, avocado e melone, in virtù della "latex-fruit syndrome" che comporta una possibile reazione crociata con il lattice [25].

La prevenzione, nel bambino già allergico al lattice, consiste nell'evitamento di oggetti, di uso tipico nell'infanzia, quali giocattoli in gomma, succhiotti, tettarelle, palloncini, ecc. Alcune misure preventive da attuare in sala operatoria, attraverso un percorso privo di lattice sono invece specificate nella Tabella 4. Benché ci siano indicazioni incoraggianti [26], il tema dell'immunoterapia specifica (ITS) nell'anafilassi al lattice appare ancora oggi controverso.

Tabella 4. Le misure preventive in sala operatoria

- Utilizzare materiali non in lattice (guanti sterili, cateteri, tubi endotracheali, ecc)
- Evitare di perforare il tappo di gomma del contenitore del farmaco e di mantenere farmaci in siringhe di plastica per un tempo prolungato
- Ricordare che il materiale in lattice nuovo è particolarmente pericoloso

Prevenzione dell'anafilassi da puntura d'imenottero

Nei bambini sensibilizzati, api e vespe, sono i principali responsabili delle reazioni anafilattiche secondarie a puntura d'imenottero. L'insetto responsabile deve essere identificato attraverso i test in vivo (prick test) e in vitro (RAST). L'ITS è raccomandata, per un periodo di 3-5 anni, in tutti i bambini che hanno presentato pregressa reazione anafilattica secondaria alla puntura d'insetto. Non è prevista ITS né per le reazioni locali, né per le reazioni che coinvolgono la cute, anche se in maniera generalizzata, né per le reazioni tardive [27].

Conclusioni

Benché l'anafilassi rimanga ancora un grande enigma [28], molti interventi di prevenzione devono essere rivolti al bambino che ha già presentato un episodio di anafilassi per ridurre il rischio di recidiva di tali eventi. I casi di anafilassi devono in primo luogo essere identificati per poter evitare l'allergene offendentente e poter garantire così la prescrizione dell'adrenalina autoiniettabile accompagnata dall'action plan stilato ad hoc per quel bambino.

È indubbio che migliori norme, auspicabilmente comunitarie, e diciture più semplici e facilmente interpretabili dal paziente nell'etichettatura degli alimenti potranno ulteriormente ridurre il rischio di venire a contatto, accidentalmente, con l'allergene alimentare implicato.

Occorre che l'educazione sanitaria, nei casi di anafilassi, sia capillarmente rivolta a tutti i componenti del nucleo familiare, nella maniera più estesa possibile, così da poter imparare ad intervenire tempestivamente a scuola, a casa, nei ristoranti, ecc. Anche nel Pronto Soccorso occorre una maggiore divulgazione al personale sanitario dell'intervento immediato nell'anafilassi, con la perentoria raccomandazione di ricoverare sempre un bambino con anafilassi per poter meglio monitorare l'eventuale insorgenza di un episodio bifasico.

Bibliografia

1. Mullins RJ (2003) Anaphylaxis: risk factors for recurrence. *Clin Exp Allergy* 33:1033-1040
2. Levin ME, Motala C, Lopata AL (2005) Anaphylaxis in a milk-allergic child after ingestion of soy formula cross-contaminated with cow's milk protein. *Pediatrics* 116:1223-1225
3. Lieberman P, Kemp SF, Oppenheimer J et al (2005) The diagnosis and management of anaphylaxis: an update practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 115:483-523
4. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP (1992) Fatal and near-fatal food anaphylaxis reactions in children. *N Eng J Med* 327:380-384
5. Stricker WE, Anorve-Lopez E, Reed CD (1986) Food skin testing in patients with idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 77:516-519
6. Primeau MN, Kagan R, Joseph L et al (2000) The psychological burden of peanut allergy as perceived by adults with peanut allergy and the parents of peanut-allergic children. *Clin Exp Allergy* 30:1135-1143
7. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL et al (2006) 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* 117:391-397
8. Gold MS, Sainsbury R (2000) First aid management in children who were prescribed an epinephrine autoinjector device (EpiPen). *J Allergy Clin Immunol* 106:171-176
9. Simons FER (2004) First-aid treatment of anaphylaxis to food: focus on epinephrine. *J Allergy Clin Immunol* 113:837-844
10. Baumgart K, Brown S, Gold M et al (2004) Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy Anaphylaxis Working Party. ASCIA guidelines for prevention of food anaphylactic reactions in schools, preschools and child-care centres. *J Paediatr Child Health* 40:669-671
11. Sheetz AH, Goldman PG, Millett K et al (2004) Guidelines for managing life-threatening food allergies in Massachusetts schools. *J Sch Health* 74:155-160
12. Macdougall CF, Cant AJ, Colver AF (2002) How dangerous is food allergy in childhood? The incidence of severe and fatal allergic reactions across the UK and Ireland. *Arch Dis Child* 86:236-239
13. Cianferoni A, Novembre E, Pucci N et al (2004) Anaphylaxis: a 7-year follow-up survey of 46 children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 92:464-468
14. Wang J, Sicherer SH, Nowak-Wegrzyn A (2004) Primary care physicians' approach to food-induced anaphylaxis: a survey. *J Allergy Clin Immunol* 114:689-691
15. McIntyre CL, Sheetz AH, Carroll CR et al (2005) Administration of epinephrine for life-threatening allergic reactions in school settings. *Pediatrics* 116:1134-1140
16. Foucard T, Yman IM, Nordvall L (2005) Reduced number of fatal and life-threatening reactions to food. Reporting by the medical profession has resulted in effective measures. *Lakartidningen* 102:3465-3468
17. Lee JM, Greenes DS (2004) Biphasic anaphylactic reactions in pediatrics. *Pediatrics* 106:762-766
18. Lieberman P (2004) Anaphylaxis in childhood. *ACAAI Syllabus* 89
19. Stark BJ, Sullivan TJ (1986) Biphasic and protracted anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 78:76-83
20. Clark S, Bock SA, Gaeta TJ et al (2004) Multicenter study of emergency department visits for food allergies. *J Allergy Clin Immunol* 113:347-352

21. Reibel S, Rohr C, Ziegert M et al (2000) What safety measures need to be taken in oral food challenges in children? *Allergy* 55: 940-944
22. Martelli A, Bouygue GR, Isoardi P et al (2005) Oral food challenge in children in Italy. *Allergy* 60:907-911
23. Shadick NA, Liang MH, Partridge AJ et al (1999) The natural history of exercise-induced anaphylaxis: survey results from a 10-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol* 104:123-127
24. Fiocchi A, Mirri GP, Santini I et al (1997) Exercise-induced anaphylaxis following food-contaminant ingestion at Double-Blinded Placebo-Controlled, Food-Exercise Challenge. *J Allergy Clin Immunol* 100:424-425
25. Brehler B, Theissen U, Mohr C et al (1997) Latex-fruit syndrome: frequency of cross-reacting IgE antibodies. *Allergy* 52:404-410
26. Pereira C, Pedro E, Tavares B et al (2003) Specific immunotherapy for severe latex allergy. *Allerg Immunol* 35:217-225
27. Caffarelli C, Amadori A, Davoli D (2003) Il bambino a rischio di shock anafilattico. *Area Pediatrica* 7:28-32
28. Sampson HA (2006) Anaphylaxis: persistent enigma. *Emerg Med Australas* 18:101-102

12. Terapia

L'anafilassi è la più grave delle reazioni allergiche, è potenzialmente mortale, ed è pertanto necessario riconoscerla e mettere in atto tempestivamente le manovre previste, somministrando il trattamento farmacologico appropriato, poiché la rapidità dell'intervento è fondamentale ai fini dell'efficacia della terapia.

Nel tempo sono stati proposti diversi algoritmi per il trattamento dell'anafilassi (Fig. 1); d'altra parte, come affermato dagli stessi autori, seguire le raccomandazioni terapeutiche è a discrezione del medico e sono quindi possibili variazioni nelle sequenze e nei trattamenti suggeriti [1, 2].

L'anafilassi ha varie manifestazioni cliniche: può esordire con la comparsa pressoché immediata di una grave insufficienza respiratoria o cardiovascolare, accompagnata nella gran parte dei casi da un'eruzione cutanea eritematopomfoide, o manifestarsi progressivamente nel corso di una reazione allergica che inizi ad esempio con orticaria e prurito delle mani o della gola. Le manifestazioni sono mutevoli nel corso dello stesso episodio, è necessario quindi rilevare i sintomi presenti all'esordio e osservare costantemente il paziente per comprenderne le variazioni [3]. Di fondamentale importanza ai fini della prognosi è il rapido riconoscimento del progressivo interessamento dell'apparato cardiovascolare e di quello delle vie respiratorie, causa principale della mortalità.

L'approccio terapeutico al paziente con reazione anafilattica comprende il supporto delle funzioni vitali e l'impiego di misure specifiche volte a contrastare i processi patologici innescati dai mediatori dell'anafilassi.

Schematicamente, le fasi di intervento da eseguirsi rapidamente sono:

- Garantire l'ABC primario, secondo uno schema di priorità ben preciso, identificato dagli autori anglosassoni:

A = *airway*: pervietà delle vie aeree

B = *breathing*: ventilazione o respirazione

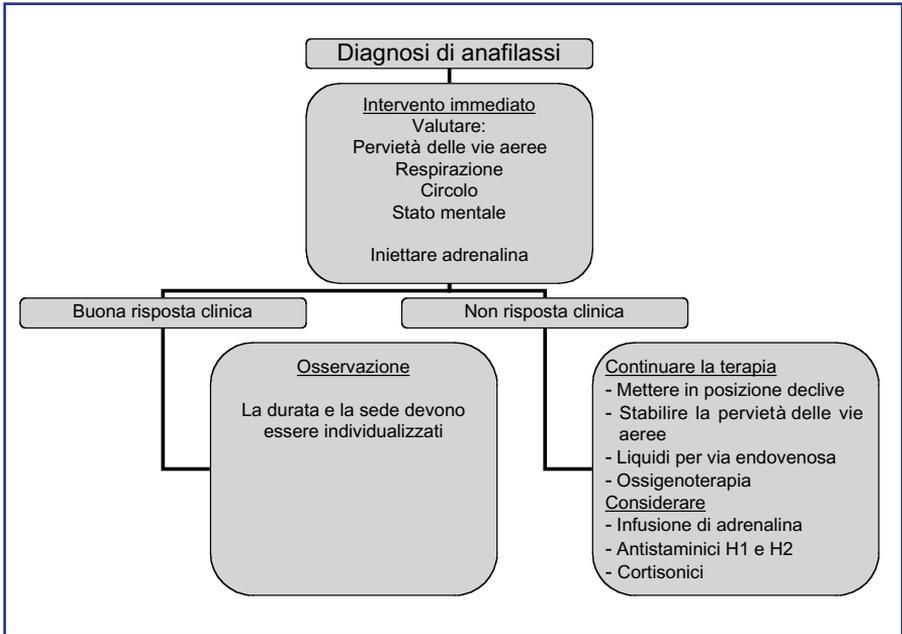


Fig. 1. Flow-chart della terapia dell'anafilassi

C = *circulation*: circolazione sanguigna

Inoltre, è necessario valutare le condizioni neurologiche, dato che un'alterazione dello stato mentale suggerisce la presenza di ipossia:

- Somministrare adrenalina: la dose è 0,01 ml/kg di una soluzione acquosa di adrenalina 1:1000 (dose massima 0,5 mg) [4] per via intramuscolare profonda, preferibilmente nel muscolo vasto laterale della coscia [5].
- Stendere il paziente sul dorso sollevandogli le gambe in posizione anti-shock, allo scopo di ridistribuire la massa circolante e favorire la perfusione degli organi vitali. Se non vi è dispnea, porre il paziente in Trendelenburg. Tenere sollevato o in posizione eretta il paziente potrebbe diminuire il ritorno venoso e causare un arresto cardiaco [6].
- Chiamare il 118, coinvolgere tutto il personale esperto e allontanare le persone estranee.
- Raccogliere rapidamente l'anamnesi, cercando di individuare la causa più probabile e laddove possibile cercando di rimuoverla (ad es., togliere il pungiglione se si tratta di una puntura di insetto o applicare un laccio intorno alla sede di somministrazione di un farmaco).

- Monitorare continuamente i segni vitali (attività cardiaca e respiratoria e pressione arteriosa) e assicurarsi di mantenere la pervietà delle vie aeree, poiché la sintomatologia può peggiorare rapidamente verso un'ostruzione completa delle vie aeree e/o uno stato di shock fino all'arresto cardiorespiratorio.

- Somministrare farmaci di supporto.

- In caso di anafilassi da puntura di insetto o iniezione di farmaci o vaccini, posizionare un laccio al di sopra del punto di iniezione e allentarlo per un minuto ogni tre, allo scopo di rallentare l'assorbimento del vaccino.

In caso di mancato miglioramento o progressione della sintomatologia

- È possibile ripetere la somministrazione di adrenalina per via intramuscolare dopo 5 minuti.

- Stabilire, se possibile, un accesso venoso e, se vi è ipotensione (Tabella 1), infondere soluzioni saline isotoniche (fisiologica) alla dose di 20-30 ml/Kg nel bambino nella prima ora, o un flacone da 500 ml nell'adulto, in infusione rapida.

- Somministrare ossigeno, alla dose di 6-8 L/min, in specie se la sintomatologia si protrae o prima se ve ne è la necessità.

- Somministrare farmaci di supporto come:

1. Antistaminici, es. clorfeniramina maleato
2. Broncodilatatori, es. salbutamolo
3. Corticosteroidi, es. idrocortisone o prednisone

Questi farmaci hanno minore rapidità di azione ed efficacia rispetto all'adrenalina, sono indicati come intervento di supporto aggiuntivo. La loro somministrazione è finalizzata a ottenere un effetto adiuvante in caso di persistenza dei sintomi o nel tentativo di prevenire le manifestazioni bifasiche e protratte.

Tabella 1. Valori di pressione sistolica diagnostici per ipotensione

Definizione d'ipotensione arteriosa sistolica	
• 1-28 giorni	< 60 mm Hg
• Fino all'anno	< 70 mm Hg
• Da 1 a 10 anni	< 70 mm Hg + (2 moltiplicato per età in anni)
• Dagli 11 ai 17 anni	< 90 mm Hg

- Ospedalizzare: tutti i casi di anafilassi devono essere inviati in ospedale, per la possibilità di forme bifasiche. Anche se non sono stati stabiliti protocolli specifici sulla durata del periodo di osservazione, sembra ragionevole l'osservazione del paziente in regime di ricovero per un periodo di 6-24 ore, a seconda delle situazioni cliniche [7].
- Invio a consulenza allergologica: in accordo a quanto raccomandato dalla American Academy of Allergy Asthma and Immunology, si suggerisce di inviare ad una consulenza allergologica ogni bambino affetto da un episodio di anafilassi, sospetta o conclamata, per un approfondito inquadramento diagnostico e terapeutico [8]. Questo perché l'anafilassi è un evento potenzialmente grave e mortale, che tende a ripetersi, onde poter mettere in atto tutte le misure preventive possibili.

Modalità di utilizzo degli altri farmaci

L'approccio terapeutico specifico ed essenziale della fase acuta dell'anafilassi comprende la valutazione ed il supporto delle funzioni vitali e la somministrazione dell'adrenalina. Le altre misure devono essere considerate per il loro effetto additivo e per la prevenzione delle reazioni anafilattiche tardive.

Antistaminici anti H1

Gli antistaminici sono utili nel trattamento di orticaria, angioedema e prurito, quando questi sono presenti nel corso dell'anafilassi. Hanno anche qualche effetto sull'apparato cardiovascolare e respiratorio, ma il loro effetto è molto ritardato rispetto a quello dell'adrenalina. La loro somministrazione può essere utile nel corso di una reazione allergica generalizzata, ma da soli non costituiscono un trattamento sufficiente nel corso dell'anafilassi. E la loro somministrazione non previene la insorgenza dell'anafilassi: uno studio randomizzato e controllato eseguito su 101 pazienti (sia adulti che bambini) somministrando per via intramuscolare 25 mg di prometazina (o una dose di 0,5 mg/kg nei bambini) prima della somministrazione endovenosa di siero antiveneno di bothrops non ha mostrato alcuna differenza nella percentuale e nella gravità delle reazioni allergiche insorte [9].

Le Linee Guida Internazionali suggeriscono l'impiego della clorfenamina maleato alla dose di 1 mg/kg per via intramuscolare o endovenosa nel bambino (max 50 mg). La somministrazione per via endovenosa ha una maggiore rapidità di azione, ma va somministrata lentamente, con diluizione in 5-10 ml di fisiologica. La clorfenamina maleato può essere utilizzata nei bambini di età inferiore ad 1 anno, anche se attualmente il farmaco è registrato solo per l'uso in soggetti di età superiore. Può essere consigliata anche la somministrazione di antistaminici di nuova generazione (cetirizina, loratadina, ecc) da assumere nei tre giorni successivi all'episodio [1].

Infusione di liquidi

Non sempre l'adrenalina è in grado di contrastare efficacemente l'ipotensione dovuta alla vasodilatazione ed all'aumento di permeabilità. In questi casi, è utile somministrare rapidamente per via endovenosa dei liquidi, in particolare la soluzione fisiologica (NaCl 0,9%) [10], che può essere somministrata fino alla dose di 20-30 ml/kg nella prima ora.

Agonisti β 2 adrenergici per aerosol

Possono essere utilizzati per via aerosolica in caso di persistenza del broncospasmo. Il salbutamolo, per la sua rapidità di azione, è il farmaco di prima scelta e può essere somministrato alla dose di 2,5 mg (0,5 ml - 10 gtt) della soluzione allo 0,5% o per mezzo di aerosol predosati [11].

Corticosteroidi

Sebbene siano frequentemente usati nell'anafilassi, la loro efficacia clinica non è stata mai valutata in studi controllati, e non sembra probabile possano averne nella fase acuta, dato che il loro effetto si verifica solo dopo 4-6 ore dalla somministrazione. Il loro impiego è tuttavia proposto al fine di ottenere un effetto aggiuntivo sulle manifestazioni respiratorie (asma) e nel tentativo di prevenire l'anafilassi bifasica o protratta [1]. Le linee guida consigliano una dose equivalente di metilprednisolone di 1-2 mg/kg/die da somministrarsi precocemente e per via endovenosa, mentre nei casi più lievi può essere sufficiente la somministrazione di prednisone alla dose di 0,5-1 mg/kg [2].

Antistaminici anti H2

Il blocco di entrambi i recettori per l'istamina sembra aumentare l'efficacia del trattamento dei sintomi cutanei dell'anafilassi.

Uno studio recente randomizzato e controllato eseguito su 50 adulti con reazione allergica acuta ha dimostrato che la somministrazione di 50 mg di un antistaminico H2 (ranitidina) in aggiunta a 50 mg di difenidramina induce una più frequente risoluzione dell'orticaria dopo 2 ore e una lieve riduzione della frequenza cardiaca, senza modificazioni della pressione [12]. Risultati simili sono emersi da un altro studio: la somministrazione di difenidramina più cimetidina ha una maggiore efficacia della sola difenidramina sull'orticaria, mentre non sembra aver un maggior effetto sul prurito [13].

La ranitidina sembra il farmaco da preferirsi in età pediatrica, alla dose di 1 mg/kg (max 50 mg) da infondersi per via endovenosa lentamente, in 10-15 minuti [2].

Glucagone

L'anafilassi può decorrere in modo particolarmente grave, per una maggior ipotensione e un più severo broncospasmo, in soggetti che assumono farmaci β -bloccanti. In questi casi, la stessa adrenalina non sembra efficace o talora addirittura può peggiorare il quadro clinico [14], in quanto può portare a effetti vagotonici riflessi, ad un aumento della broncoostrizione, della bradicardia e della vasocostrizione coronarica. Il glucagone, invece, in questi casi può risolvere il broncospasmo e l'ipotensione, per mezzo di un'azione diretta sulla adenil ciclasi, indipendente dai recettori β -2 [15]. La dose raccomandata nel bambino è di 20-30 mcg/kg (max 1 mg) somministrata per via endovenosa in 5 minuti, cui può seguire, in base alla risposta clinica, una infusione lenta di 5-15 mcg/min. Poiché il glucagone può indurre vomito, si consiglia il decubito laterale per evitare l'inalazione.

Dopamina

In caso di ipotensione resistente alla somministrazione di adrenalina e di liquidi, è stata consigliata la somministrazione di dopamina. Il farmaco avrebbe l'effetto di aumentare la pressione, pur mantenendo il flusso ematico renale e splancnico. Se ne consiglia la somministrazione alla dose di 2-20 mcg/kg/minuto (soluzione di dopamina 400 mg in 500 ml di soluzione glucosata al 5%), calibrando la velocità di infusione in base alla risposta della pressione [1].

Bibliografia

1. Sampson HA (2003) Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics* 111:1601-1608
2. Lieberman P, Kemp SE, Oppenheimer J et al (2005) The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 115:s483-s523
3. Walker S, Sheikh A (2003) Managing anaphylaxis: effective emergency and long-term care are necessary. *Clin Exp Allergy* 33:1015-1018
4. Project Team of The Resuscitation Council (UK) (2001) Update on the emergency medical treatment of anaphylactic reactions for first medical responders and for community nurses. *Resuscitation* 48:241-243
5. Simons FER, Gu X, Simons KJ (2001) Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol* 108:871-873
6. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL et al (2006) 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* 117:391-397
7. American Academy of Allergy and Immunology Board of Directors (1994) The use of epinephrine in the treatment of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 94:666-668
8. American Academy of Allergy, Asthma, & Immunology website (2003) Available at website: <http://www.aaaai.org/patients/publicedmat/tips/what/isanaphylaxis.stm>. Accessed June 20, 2003
9. Fan HW, Marcopito LF, Cardoso JL et al (1999) Sequential randomised and double blind trial of promethazine prophylaxis against early anaphylactic reactions to antivenom for bothrops snake bites. *Brit Med J* 318:1451-1452
10. Clark AT, Ewan PW (2002) The prevention and management of anaphylaxis in children. *Current Paediatrics* 12:370-375
11. Ministero della Salute (2003) Guida all'uso dei farmaci per i bambini. Ministero della Salute, Roma
12. Lin RY, Curry A, Pesola GR et al (2000) Improved outcomes in patients with acute allergic syndromes who are treated with combined H1 and H2 antagonists. *Ann Emerg Med* 36:462-468
13. Runge JW, Martinez JC, Caravati EM et al (1992) Histamine antagonists in the treatment of acute allergic reactions. *Ann Emerg Med* 21:237-242
14. Toogood JH (1988) Risk of anaphylaxis in patients receiving beta-blocker drugs. *J Allergy Clin Immunol* 81:1-3
15. Thomas M, Crawford I (2005) Best evidence topic reports: glucagon infusion in refractory anaphylactic shock in patients on beta-blockers. *Emerg J Med* 22:272-276

13. Indicazioni alla prescrizione di adrenalina autoiniezzabile

In accordo con quanto raccomandato dall'*American Academy of Allergy Asthma and Immunology*, si suggerisce di inviare ad una consulenza allergologica ogni bambino affetto da un episodio di anafilassi, sospetta o conclamata, per un approfondito inquadramento diagnostico e terapeutico [1]. Questo sia perché l'anafilassi è un evento potenzialmente grave e mortale, sia per evitare una ingiustificata prescrizione di un farmaco (l'adrenalina autoiniezzabile) costoso e non del tutto privo di effetti collaterali.

La diagnosi di anafilassi IgE-mediata si riterrà accertata in presenza di entrambi i seguenti criteri

- a. una storia clinica compatibile
- b. dimostrazione della presenza di IgE specifiche (con positività del prick test o RAST) per l'alimento o il veleno di insetti (nelle forme di anafilassi IgE-dipendenti)

Bisogna sottolineare, tuttavia, che in alcuni casi l'anafilassi può non essere IgE-mediata. In questi casi la determinazione di IgE specifiche è negativa. La diagnosi può essere posta pertanto solo con criteri clinici.

Ai fini della prescrizione dell'adrenalina, è raccomandabile che la diagnosi si riferisca ad un episodio accaduto da non più di 2 anni. In caso contrario, è suggerita una rivalutazione dell'effettiva necessità di prescrivere il farmaco, dato che la storia naturale delle allergie nel bambino, in particolare delle allergie alimentari, dimostra che in una buona percentuale dei casi con il passare del tempo si può verificare una regressione spontanea [2].

Abbiamo denominato indicazioni assolute alla prescrizione dell'adrenalina quelle per le quali vi è sostanziale accordo in letteratura [3]. Indicazioni relative sono le numerose altre situazioni cliniche nelle quali non vi è un accordo unanime circa la necessità della prescrizione dell'adrenalina. Tuttavia, poiché la letteratura ha evidenziato diverse situazioni che sembrano essere dei fattori di rischio di morte nell'anafilassi, ci sembra

ragionevole considerare la prescrizione dell'adrenalina in questi casi tanto più necessaria, quanti più fattori di rischio siano presenti nel bambino.

Indicazioni assolute

Bambini con precedente recente episodio di anafilassi. Sembra infatti che chi ha avuto un episodio di anafilassi abbia maggiori probabilità di averne successivamente degli altri [4, 5] rispetto a chi ha avuto in precedenza una reazione allergica di tipo non anafilattico.

Indicazioni relative

In bambini con precedente episodio di reazione generalizzata [6], non vi è indicazione alla prescrizione di adrenalina autoiniettabile. Tuttavia, dato che con il passare del tempo le reazioni allergiche possono manifestarsi in modo più severo [7], bisogna tenere in considerazione la presenza di fattori di rischio per evenienza di anafilassi.

Fattori di rischio

- a. Bambini di età adolescenziale, dato che oltre il 90% delle morti per anafilassi da alimenti viene registrata oltre l'età scolare [8]
- b. bambini affetti da asma bronchiale che necessiti attualmente di una terapia preventiva [9, 10]
- c. reazione allergica generalizzata per esposizione a piccole quantità di alimenti [11]
- d. allergia ad arachidi, noci, pesci e crostacei [12]
- e. residenti in una zona con difficoltà di accesso al Pronto Soccorso [13]
- f. in terapia con β -bloccanti o con farmaci inibitori dell'angiotensin converting enzime [12]

La letteratura suggerisce infine che l'adrenalina possa essere prescritta anche nei casi gravi di orticaria da freddo con reazione generalizzata e difficoltà ad evitare tale situazione ambientale [14].

Ci pare utile ricordare che non è necessario prescrivere l'adrenalina nei bambini con storia di reazione allergica non generalizzata o sulla base del riscontro di una positività dei prick test per un alimento, seppur intensa. Infatti:

- l'intensità della cutipositività per l'allergene alimentare responsabile di una precedente reazione allergica è un elemento di dubbia interpretazione, dato che alcuni studi hanno dimostrato che sembra esistere una correlazione tra intensità del pomfo e gravità della reazione clinica [15], mentre in altri sembra predittiva solo della probabilità di una reazione clinica ma non della gravità della stessa [16].
- capita spesso nella pratica clinica di effettuare dei prick test per alimenti mai ingeriti, in bambini con storia clinica di allergia verso altri alimenti, e riscontrarne una positività. In questi casi, diversi studi hanno dimostrato che la possibilità di sviluppare una reazione clinica è del 30-50%, in funzione anche dell'intensità della cutipositività e del tipo di alimento [17]. Viene segnalato tuttavia che la gravità della reazione non è prevedibile e che in oltre il 50% dei casi non si verificherebbe alcuna reazione [18].

Bibliografia

1. American Academy of Allergy, Asthma, & Immunology website. Available at website: <http://www.aaaai.org/patients/publicedmat/tips/what/isanaphylaxis.stm>. Accessed June 20, 2003
2. Burks WA, Sampson H (1993) Food allergies in children. *Curr Probl Pediatr* 23:230-252
3. Calvani M, Cardinale F, Martelli A et al (2005) Indicazioni alla prescrizione ed alla somministrazione della adrenalina nel bambino affetto da anafilassi. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 3:11-19
4. Hourihane JO, Kilburn SA, Dean P, Warner JO (1997) Clinical characteristics of peanut allergy. *Clin Exp Allergy* 27:634-639
5. Sicherer SH, Burks AW, Sampson HA (1998) Clinical features of acute allergic reactions to peanut and tree nuts in children. *Pediatrics* 102:e6
6. Sicherer SH, Teuber S and the Adverse Reactions Foods Committee (2004) Current approach to the diagnosis and management of adverse reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 114:1146-1150
7. Sampson HA (1992) Fatal and near fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 327:380-384
8. Kemp A (2003) EpiPen epidemics. Reply. *J Pediatr Child Health* 40:241-242
9. Gold MS (2003) EpiPen epidemic or good practice? *J Paediatr Child Health* 39:376-377
10. Spergel JM, Beausoleil JL, Fiedler JM et al (2004) Correlation of initial food reactions to observed reactions on challenges. *Ann Allergy Asthma Immunol* 92:217-224

11. Kemp AS (2003) EpiPen epidemic: suggestion for rational prescribing in childhood food allergy. *J Paediatr Child Health* 39:372-375
12. Sampson HA (2003) Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics* 111:1601-1608
13. Yunginger JW, Sweeney KG, Sturmer WQ et al (1988) Fatal food-induced anaphylaxis. *JAMA* 260:1450-1452
14. Alangiari AA, Twarog FJ, Shih MC, Schneider SC (2004) Clinical features and anaphylaxis in children with cold urticaria. *Pediatrics* 113:313-317
15. Hu W, Kemp A, Kerridge I (2004) Making clinical decisions when the stakes are high and the evidence unclear. *Brit Med J* 329:852-854
16. Sampson HA, Ho DG (1997) Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 100:444-451
17. Pucar F, Kagan R, Lim H, Clarke AE (2001) Peanut challenge: a retrospective study of 140 patients. *Clin Exp Allergy* 31:40-46
18. Hourihane J (2001) Controversies in paediatrics? *Arch Dis Child* 85:510

14. Indicazioni alla somministrazione di adrenalina

La reazione anafilattica costituisce indicazione alla somministrazione di adrenalina.

In caso di **anafilassi**, ovvero, secondo la recente definizione [1]:

1. in presenza di eruzione cutanea o delle mucose a tipo orticaria-angioedema associata a sintomi di grave compromissione respiratoria (per asma o edema della glottide) o cardiovascolare (ipotensione o shock)
2. in caso di due o più dei seguenti segni o sintomi che si verificano rapidamente (da minuti a alcune ore) dopo l'esposizione a un probabile allergene per quel paziente
 - a. interessamento della cute-mucose (come sopra)
 - b. compromissione respiratoria (come sopra)
 - c. riduzione della pressione arteriosa (vedi Tabella 1, Capitolo 11) o sintomi associati (come sopra)
 - d. sintomi gastrointestinali persistenti (dolori addominali crampiformi, vomito)
3. in caso di shock, con riduzione della pressione arteriosa, insorto subito dopo (da minuti a alcune ore) la esposizione ad un allergene conosciuto per quel paziente.

In caso di **reazione allergica localizzata o generalizzata**, ma in assenza di segni di seria compromissione respiratoria o cardiovascolare, non vi è indicazione alla somministrazione di adrenalina. Tuttavia la sua somministrazione può essere considerata se:

- a. i sintomi, in specie il rigonfiamento della lingua e/o l'edema della gola, sono insorti rapidamente dopo l'ingestione di quantità piccole di alimento che in precedenza ha dato un'anafilassi grave
- b. il bambino soffre attualmente di asma in trattamento con farmaci [2]

Nel dubbio, tenere presente che:

1. non ci sono controindicazioni all'impiego dell'adrenalina in un bambino con una reazione allergica pericolosa per la vita [3]
2. più rapido è l'esordio dei sintomi in seguito all'ingestione dell'alimento, maggiore è la possibilità che si verifichino reazioni gravi [4]
3. la puntura di insetto è più frequentemente causa di anafilassi rapidamente grave e non sempre le reazioni gravi sono precedute da segni clinici di allarme [5]
4. il tempo (mediana) che intercorre dall'assunzione dell'alimento all'arresto cardiaco è di 30 minuti [6]
5. il ritardo nella somministrazione è uno dei fattori che ricorre più frequentemente nei casi mortali di anafilassi [7, 8]
6. con il passare del tempo le reazioni allergiche possono diventare più severe [9]
7. le manifestazioni cutanee, per quanto estese (orticaria e angioedema), non sono predittive di anafilassi grave [10]
8. l'età adolescenziale è un fattore di rischio per la mortalità per anafilassi da ogni causa [11].

Bibliografia

1. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL et al (2006) 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* 117:391-397
2. American Academy of Allergy, Asthma, & Immunology Board of Directors (1998) Position Statement. Anaphylaxis in schools and other child care settings. *J Allergy Clin Immunol* 102:173-176
3. Sampson HA (2003) Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics* 111:1601-1608
4. Ellis AK, Day JH (2003) Diagnosis and management of anaphylaxis. *CMAJ* 169:307-312
5. Barnard JH (1973) Studies of 400 Hymenoptera sting deaths in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 52:259-264
6. Pumphrey RSH (2000) Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 30:1144-1150
7. Mullins RJ (2003) Anaphylaxis: risk factors for recurrence. *Clin Exp Allergy* 23:1033-1040
8. Yunginger JW, Sweeney KG, Sturner WQ et al (1988) Fatal food-induced anaphylaxis. *JAMA* 260:1450-1452
9. Sicherer SH, Burks AW, Sampson HA (1998) Clinical features of acute allergic reactions to peanut and tree nuts in children. *Pediatrics* 102:e6
10. Brown AF, McKinnon D, Chu K (2001) Emergency department anaphylaxis: a review of 142 patients in a single year. *J Allergy Clin Immunol* 108:861-866
11. Sampson H (2002) Peanut allergy. *N Engl J Med* 346:1294-1299

15. Dosaggio e sede di somministrazione di adrenalina

Dosaggio

Il farmaco di elezione per la terapia dell'anafilassi è l'adrenalina che, rispetto agli altri, si fa preferire per efficacia e rapidità d'azione. È infatti in grado di contrastare tutti i più importanti segni e i sintomi dell'anafilassi: riduce la vasocostrizione periferica e l'edema, induce broncodilatazione, ha un effetto isotropo e cronotropo positivo sul miocardio e infine sopprime l'ulteriore rilascio di mediatori.

Il dosaggio dell'adrenalina in età pediatrica, è di 0,01 mg/kg fino ad un massimo di 0,5 mg come dose somministrata. In caso di parziale o nulla risposta dopo la prima dose, l'intervallo fra 2 dosi successive di analoga quantità varia fra 5 e 30 minuti [1, 2]. Esistono dei criteri, che poggiano sul riconoscimento dei fattori di rischio per mortalità, che definiscono l'indicazione alla seconda dose di adrenalina [3]:

- severa bradicardia
- marcato broncospasmo
- presenza d'insufficienza surrenalica
- severa ipotensione

I dati riportati negli Stati Uniti hanno evidenziato che fino ad un terzo dei casi di anafilassi richiede, a breve distanza, una doppia somministrazione di adrenalina [4].

In ospedale disponendo delle fiale da 1 mg = 1 ml in soluzione acquosa 1:1.000, e conoscendo il peso del bambino è possibile dosare con molta precisione la quantità di adrenalina da somministrare. Nel caso in cui non sia possibile comunque eseguire una corretta valutazione del peso corporeo, ci si può riferire a schemi in cui il dosaggio approssimativo viene calcolato in base alla età, come quelli suggeriti dal Projekt Team of The Resuscitation Council [5], che prevede dosi di 50µg (0,05ml) nei bambini <6 mesi; 120µg

(0,12ml) da 6 mesi a 6 anni; 250 μ g (0,25ml) da 6 a 12 anni; se maggiore di 12 anni 500 μ g (0,5ml), oppure 250 μ g se bambino piccolo o prepubere. La diluizione deve essere rigorosamente all'1:1000 anche per i dosaggi più bassi.

Più difficile risulta somministrare una corretta dose di adrenalina con l'autoiniettore, al di fuori dell'ospedale, dato che in commercio (per la verità in tutti i paesi industrializzati) sono disponibili solo 2 dosi predefinite di farmaco: da 0,165 mg e da 0,33 mg (equivalenti a 0,15 e 0,3 mg di adrenalina attiva). Come si può immaginare è impossibile dosare correttamente l'adrenalina con l'autoiniettore per un bambino con un peso <15 kg o compreso fra 15 e 30 kg. Il Pediatra deve scegliere quasi sempre fra 2 possibili approssimazioni, valutando se è meglio sottodosare il farmaco o se conviene utilizzare un dosaggio maggiore. Non pare corretta nemmeno l'indicazione allegata alla confezione in commercio: se il bambino ha un peso < 45 kg si può usare la siringa preriempita da 0,165 mg. In questa fascia il peso può essere fino a 10 volte superiore: da un piccolo lattante di 4,5 kg ad un ragazzo di 45 kg.

È auspicabile che possano presto essere forniti dosaggi supplementari di adrenalina per poter coprire le varie situazioni di bambini con pesi differenti. Sarebbe altrettanto favorevole una periodica educazione medica rivolta agli operatori sanitari perché è stata segnalata una carente preparazione nell'uso specifico degli autoiniettori [6]. Questo concorre a determinare anche una scadente conoscenza del problema da parte delle famiglie e dei bambini con la conseguenza che il kit viene usato troppo di rado quando occorre [7]. La prescrizione deve sempre essere infatti corredata da istruzioni scritte per il bambino e la famiglia per un uso il più possibile corretto [8]. L'anafilassi va considerata, infatti, come un vero handicap di lunga durata e su questa base deve essere impostato l'approccio al bambino precedentemente affetto.

Sede

La somministrazione sottocutanea di adrenalina può causare spiccato pallore cutaneo nella sede d'iniezione per un effetto vasocostrittore locale. Tale fenomeno potrebbe indurre anche una ritenzione locale del farmaco a causa di un più lento assorbimento dell'adrenalina nel torrente circolatorio. Per tale motivo sono state studiate altre vie di somministrazione del farmaco. In particolare, l'assorbimento di adrenalina, nei bambini con anamnesi

positiva per anafilassi, è stato valutato comparativamente, in uno studio randomizzato in cieco, per verificare quale via di somministrazione, intramuscolare o sottocutanea, fosse la più efficace [9]. Per quanto concerne il t_{max} (il tempo in cui l'adrenalina raggiunge, dopo la somministrazione, il picco plasmatico) si osservava una differenza significativa fra il valore di 8 ± 2 minuti dopo l'iniezione intramuscolare rispetto a 34 ± 14 minuti dopo la somministrazione sottocutanea. Anche nei giovani adulti tali osservazioni venivano confermate evidenziando, almeno per questo gruppo di pazienti, il minore t_{max} dopo l'iniezione nel muscolo vasto laterale del quadricipite ($p < 0.01$) rispetto alla somministrazione intramuscolare nel muscolo deltoide, alla somministrazione sottocutanea nella regione deltoidea e al placebo [10]. La più spiccata vascolarizzazione del muscolo quadricipite potrebbe rendere ragione del diverso picco ematico rispetto alla somministrazione intramuscolare deltoidea. Nei bambini con obesità, se non si ha l'accortezza di utilizzare un ago di almeno 2,5 cm, c'è la possibilità che la somministrazione del farmaco avvenga superficialmente, nel tessuto sottocutaneo, rispetto al piano muscolare più profondo del quadricipite [11].

Nei bambini con pregressa anafilassi è stata valutata la somministrazione di adrenalina con inalatori predosati, piuttosto che per via iniettiva [12]. Gli Autori hanno concluso che nei bambini con anafilassi senza segni e sintomi respiratori i puff ripetuti di adrenalina con dispositivi predosati non si sono dimostrati efficaci perché la maggior parte dei bambini non era in grado di ottenere livelli plasmatici soddisfacenti del farmaco. Tale preparato non è comunque disponibile nel nostro Paese.

In ambiente ospedaliero e nelle condizioni particolarmente gravi di shock con ipoperfusione può essere considerata anche la via endovenosa [13]. In tali circostanze una somministrazione intramuscolare può indurre la presenza di elevate quote di adrenalina nel tessuto muscolare del quadricipite, ma l'ipofunzione del circolo condiziona la mancanza di emodistribuzione. Tali casi iperacuti sono per lo più di pertinenza del rianimatore e, in queste condizioni particolarmente gravi di shock, l'adrenalina diluita a 1:10.000 o a 1:100.000 alla velocità inizialmente di 1-10 mcg e in seguito 10-20 mcg/min ha un'indiscussa indicazione. Se risulta difficile reperire un accesso venoso a causa del collasso circolatorio, nel bambino di età < 6 anni, si può anche, entro 90 secondi, utilizzare la via intraossea [14].

Nel bambino con intubazione naso-tracheale e ventilazione meccanica la somministrazione di adrenalina può avvenire anche per via endotracheale [15] con un dosaggio di adrenalina dieci volte superiore a quello utilizzato per l'infusione endovenosa. Sono infine stati eseguiti alcuni tentativi, su modello animale, per studiare il t_{max} plasmatico dell'adrenalina dopo som-

ministrazione di compresse sublinguali [16]. Tale sede è stata scelta per la sua eccellente vascolarizzazione. I risultati sono incoraggianti, ma nuove valutazioni sull'assorbimento sublinguale nel bambino saranno indispensabili.

Per motivi etici, i lavori di cinetica dell'adrenalina sono compiuti per lo più su bambini con pregressa anafilassi ma che al momento dell'osservazione sono ovviamente in ottime condizioni generali, cioè con un apparato cardiocircolatorio perfettamente funzionante. Sappiamo tuttavia che la crisi severa di anafilassi si accompagna a profonde modificazioni dei parametri cardiovascolari e pertanto di distribuzione tessutale del farmaco. Quindi, ulteriori verifiche saranno indispensabili studiando, se possibile, la distribuzione dell'adrenalina nel corso dell'anafilassi.

In generale infine, dalla valutazione della letteratura emergono alcune indicazioni circa il dosaggio, vedi Tabella 1, e la sede di somministrazione dell'adrenalina:

- 1) l'adrenalina deve essere rigorosamente praticata alla diluizione 1:1000;
- 2) la via intramuscolare è nettamente da preferire a quella sottocutanea per gli alti livelli plasmatici riscontrabili dopo l'infusione;
- 3) il vasto laterale della coscia è la sede elettiva di somministrazione;
- 4) il dosaggio in tutte le età pediatriche è di 0,01ml (= mg)/kg dose, fino ad un massimo di 0,5 mg, ma anche oltre in caso di peso abbondantemente oltre i 50 kg;
- 5) l'iniezione può essere ripetuta ogni 10-15 minuti per 2-3 volte in caso di persistenza o recidiva della sintomatologia;
- 6) l'infusione endovenosa è praticabile in caso di ipotensione grave alla diluizione dell'1:10.000 come riportato nel testo.

Tabella 1. Dose di adrenalina intramuscolare, per età, nella terapia di emergenza dell'anafilassi (modificata da Walker [17])

Età (anni)	Volume per l'iniezione di adrenalina 1 : 1.000 (1 mg/ml)
<1	0.05 ml
1-2	0.1 ml
2-3	0.2 ml *
3-4	0.3 ml *
4-5	0.4 ml *
>6	0.5 ml *

*Usare dosi proporzionalmente ridotte nei bambini sottopeso

Bibliografia

1. Sampson HA (2003) Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics* 111:1601-1608
2. McLean-Tooke APC, Bethune CA, Fay AC et al (2003) Adrenaline in the treatment of anaphylaxis: what is the evidence? *Br Med J* 327:1332-1335
3. van der Klauw MM, Wilson JH, Stricker BH (1996) Drug-associated anaphylaxis: 20 years of reporting in The Netherlands (1974-1994) and review of the literature. *Clin Exp Allergy* 26:1355-1363
4. Korenblat P, Lundie MJ, Dankner R et al (1999) A retrospective study of the administration of epinephrine for anaphylaxis: how many doses are needed? *Allergy & Asthma Proceedings* 6:383-386
5. Project Team of The Resuscitation Council (UK) (2001) Update on the emergency medical treatment of anaphylactic reactions for first medical responders and for community nurses. *Resuscitation* 48:241-243
6. Grouhi M, Alshehri M, Hummel D et al (1999) Anaphylaxis and epinephrine auto-injector training: who will teach the teachers? *J Allergy Clin Immunol* 103:190-193
7. Gold MS, Sainsbury R (2000) First aid management in children who were prescribed an epinephrine autoinjector device (EpiPen). *J Allergy Clin Immunol* 106:171-176
8. Simons FER, Chan ES, Gu X et al (2001) Epinephrine for out-of-hospital (first-aid) treatment of anaphylaxis in infants: is the ampule/syringe/needle method practical? *J Allergy Clin Immunol* 108:1040-1044
9. Simons FER, Roberts JR, Gu X et al (1998) Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 101:722-729
10. Simons Fer, Gu X, Simons KJ (2001) Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol* 108:871-873
11. Chowdhury BA, Meyer RJ (2002) Intramuscular versus subcutaneous injection of epinephrine in the treatment of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 109:720-727
12. Simons FER, Gu X, Johnston L et al (2000) Can epinephrine inhalations be substituted for epinephrine injection in children at risk for systemic anaphylaxis? *Pediatrics* 106:1040-1044
13. Sadana A, O'Donnell C, Huny MT et al (2000) Managing acute anaphylaxis. Intravenous adrenaline should be considered because of the urgency of the condition (letter). *Br Med J* 320:937-938
14. Novembre E, Cianferoni A (2000) Anafilassi da alimenti. In: *Le allergie alimentari*. Editeam 25-47
15. Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees, American Heart Association (1992) Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. Part IV. Pediatric advanced life support. *JAMA* 268:2262-2275
16. Gu X, Simons KJ, Simons FE (2002) Is epinephrine administration by sublingual tablet feasible for the first-aid treatment of anaphylaxis? A proof-of-concept study. *Biopharm Drug Dispos* 23:213-216
17. Walker S, Sheikh A (2003) Managing anaphylaxis: effective emergency and long-term care are necessary. *Clin Exp Allergy* 33:1015-1018

16. Effetti collaterali e rischi della somministrazione di adrenalina

L'adrenalina ha uno stretto indice terapeutico. La sua somministrazione può dare effetti collaterali come ansietà, agitazione, cefalea, vertigini, palpitazioni, pallore e tremori, per dosi terapeutiche, a qualsiasi età, e per qualsiasi via di somministrazione, anche per inalazione [1]. Tali effetti appaiono strettamente dose-dipendenti e in uno studio randomizzato in doppio cieco a gruppi paralleli eseguito in bambini di 5-8 anni si è dimostrato che pallore, ansietà e tremori e in un caso un aumento del QTc si verificavano per dosi di adrenalina utili ad ottenere un consistente rialzo pressorio, cioè pari a 0,01-0,014 mg/kg [2]. Quelli trattati con un dosaggio inferiore, pari a 0,008-0,009 mg/kg avevano minori e più transitori effetti collaterali, ma non raggiungevano un significativo rialzo pressorio. Molto raramente si può arrivare ad aritmie ventricolari, angina, infarto miocardio, edema polmonare, improvviso brusco aumento della pressione sanguigna ed emorragia endocranica [3, 4]. Queste manifestazioni sono state segnalate soprattutto in caso di sovradosaggio e per somministrazione endovenosa. Pertanto, per la maggiore frequenza di effetti collaterali, la via endovenosa viene consigliata solo dopo che ripetute somministrazioni intramuscolari non si sono dimostrate efficaci e sotto controllo con ECG [5].

Vanno ricordati, inoltre, gli effetti di importante vasocostrizione con possibile necrosi per somministrazione accidentale di adrenalina in sede di arteriole terminali come, per esempio, le dita. Sono stati recentemente segnalati 2 casi di ischemia importante del pollice per fortuita somministrazione scorretta dell'adrenalina autoiniezzabile [6]. Il rischio di effetti collaterali può essere aumentato nei soggetti con malattie cardiache preesistenti o con problemi neurologici o con malattie tiroidee, in soggetti che utilizzano inibitori della monoaminoossidasi che bloccano il metabolismo dell'adrenalina o in quelli che usano antidepressivi triciclici o cocaina in cui la durata di azione dell'adrenalina è prolungata [1].

Va tuttavia sempre ricordato che non esistono controindicazioni assolute alla somministrazione dell'adrenalina nell'anafilassi, per cui, in una valutazione costi-benefici se ne consiglia sempre l'impiego nel sospetto di reazione anafilattica [7, 8].

Bibliografia

1. Simons FE (2004) First-aid treatment of anaphylaxis to food: focus on epinephrine. *J Allergy Clin Immunol* 113:837-844
2. Simons FE, Gu X, Silver NA, Simons KJ (2002) EpiPen Jr versus EpiPen in young children weighing 15-30 kg at risk for anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 109:171-175
3. Horak A, Raine R, Opie LH, Lloyd EA (1983) Severe myocardial ischaemia induced by intravenous adrenaline. *Br Med J* 286:519
4. Butte MJ, Nguyen BX, Hutchinson TJ et al (1999) Pediatric myocardial infarction after racemic epinephrine administration. *Pediatrics* 104:1-7
5. Anchor J, Settupane J (2004) Appropriate use of epinephrine in anaphylaxis. *Am J Emerg Med* 22:488-490
6. Skorpinsky E, Mc Gready SJ, Yousef E (2006) Two cases of accidental epinephrine injection into a finger. *J Allergy Clin Immunol* 117:463-464
7. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL et al (2006) 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* 117:391-397
8. Simons FER (2006) Anaphylaxis, killer allergy: long term management in the community. *J Allergy Clin Immunol* 117:367-375

Indice analitico

- ABC primario 91
- Action plan 81
- Adrenalina 92, 96
 - dose 105, 106, 108
 - giusta 81
 - in base all'età 105
 - predefinita 106
- Agenti causali 31
- Algoritmi 91
- Alimenti 17, 29, 30
 - nascosti 32, 33
- Allergia
 - ai β -lattamici 14
 - al latte vaccino 13
 - all'uovo 36
 - generalizzata 18
- Alterazione cardiovascolari 46
- Amoxicillina 34
- Anafilassi
 - bifasica 3, 50, 83
 - cause 17
 - classificazione 7, 49
 - criteri per la definizione 8
 - definizione 5
 - fase acuta 94
 - frequenza 11
 - idiopatica 3, 40, 59
 - incidenza 11, 12
 - gradi 6
 - grave 6
 - lieve 6
 - moderata 6
 - IgE-dipendente 71
 - monofasica 50
 - nuova definizione 8
 - perioperatoria 37
 - prevalenza 12
 - protratta 50
 - recente definizione 103
 - terapia 91
- Anafilattoidi 43
- Anamnesi 85
 - clinica 63
- Anemoni di mare 1
- Angioedema 32, 55, 57, 76
 - laringeo 39
- Angioma ereditario 75
- Anguria 30
- Antibiotici 33
- Anticorpi bloccanti 3
- Antidepressivi triclici 111
- Antisieri 39
- Antistaminici 94
- Antitossina 1
- Ape 38, 87
- Apparato respiratorio 46
- Approccio terapeutico 94
- Arachidi 30, 32
- Arrossamento 55
- Arteriole terminali 111
- Asma 47
- Assunzione di qualunque alimento

- (NSFDEIAn) 85
 Atopia 2
 Atracurio 35
 Attacchi di panico 74
 Attivazione del complemento 43, 44
 Autoiniettore 106
 Avena 31
 Avocado 37
 Avvelenamento da istamina 73
- Banana 37
 Bassi livelli di C4 75
 Broncocostrizione 47
 Broncospasmo 44, 57
- Calabrone 38
 Carcinoma midollare della tiroide (CMT) 72
 Castagne 37
 Caramelle 32
 Cause 17
 Cefaclor 34
 Ceftriaxone 34
 Cereali 30
 Cetirizina 95
 Chemochine 43
 Circolazione sanguigna 92
 Cisti idatidee da Echinococco 39
 Citochine 43
 Clorfeniramina 93
 Clorfenamina maleato 95
 Coca, Arthur F. 2
 Cocaina 111
 Codici ICD-9-CM 20
 Complesso IgE specifica-allergene 43
 Contraccettivo 40
 Cook Robert 2
 Corde vocali 74
 Corpi estranei in trachea 72
 Cotrimoxazolo 34
 Crisi asmatica 6
 C3 44
 C4 44
- Datteri 30
 Day Hospital 23
 Decorso clinico 50
 Deficit di C1-inibitore 75
 Dessert 32
 Diclofenac 35
 Diagnostica differenziale 71
 Diluizione 106, 108
 Direttiva UE 33
 Dispnea 57
 Dolovich 3
- Edema 55
 Effetti collaterali 111
 Effetto isotropo e cronotropo positivo 105
 Eosinofili 44
 Epilessia autonoma 73
 Eritema 55
 Eritromicina 34
 Esercizio fisico 38, 59, 84, 85
 Esercizio fisico alimento-dipendente (FDEIAn) 84, 85
 Eziologia 29
- FANS 33
 Faraone Menes 2
 Farmaci 17, 29, 33
 di supporto 93
 Fascia di età 21
 Fattore attivante le piastrine (PAF) 43
 Fattore VIII 44
 Fattori di rischio 14, 37, 100
 per morte 60
 Fattori
 eziologici 29
 predittivi di ipotensione 45
- Fibrinogeno 44
 Finkelstein 2
 Flushing 72
 Formiche 38
 Frequenza cardiaca 6
 Frutta secca 32

- Gelati 32
Globo isterico 75
Glucagone 96
Grano 31
- ICD-9 13
Idrocortisone 93
IgE 43
IL-2 75
Imenotteri 14, 38
Immunocomplessi 43
Immunoglobine 43
Immunoglobuline E 3
Immunoterapia specifica (ITS) 13
Inalanti allergeni 39
Indagini 63
Indagine conoscitiva 17
Indicazione
 alla somministrazione (di adrenalina)
 103
 alla seconda dose 105
 assolute (alla prescrizione di adrenalina)
 99
Indice terapeutico 111
Infarto acuto 46
Infusione endovenosa 108
Ingredienti 33
Inibitori della monoaminoossidasi 111
Iniezione intramuscolare 107
Insetti 29
Intervallo tra due dosi 105
Intubazione 83
Iopamidol 39
Ipereosinofilia 76
Ipersensibilità immediata 3
Ipotensione 6, 45
 resistente 96
Istamina 2, 65, 66
ITS 39
- Jogging 84
- Kiwi 30, 37
- Klebsiella pneumonite 73
- Laccio 93
Laringe 6, 46
Latex-fruit-syndrome 37, 86
Latice 14, 35, 37, 86
Latte 30
 di capra 31
 vaccino 33
Leucemia
 acuta promielocitica 74
 basofila 74
Leucotrieni (LTB4) 43
Linee guida 81
Lipotimia 74
Liquido seminale 40
LTB4 44
- Magendie 2
Manifestazioni cardiovascolari 59
Mast cellule 43
Mastocitosi sistemica 66, 74
Meccanismi citotossici 43
Meccanismo patogenetico 52
Melograno 30
Medrossiprogesterone acetato 40
Metilistamina nelle urine 71
Metilprednisone 95
Mezzi di contrasto 39
Miorilassanti 35
MMR 36
Molluschi 30
Monosodio glutammato (MSG) 73
Mortalità 14, 20, 24, 26, 59
Morte (per anafilassi) 2
- Necrosi per somministrazione accidentale
 111
Neomicina 36
Noci 30, 33
NSAID, Non-steroidal anti-inflammatory
 drug 34

- Oppioidi 43
 Orticaria 55
 Orticaria da freddo 100
 Orzo 30
 Ospedalizzazione 20, 23
 Ospedalizzare 94
 Osservazione 94
 Ossido nitrico 44
 Ossigeno 93
- Palloncini 86
 Parassiti 39
 Pasticcini 32
 Patogenesi 45
 Penicillina 34, 35
 Penicillina G 35
 Permeabilità vascolare 46
 Pervietà delle vie aeree 91, 93
 Pesce 30
 Polistes 38
 Portier Paul 1
 Position Paper (EAACI) 6
 Prednisone 93, 95
 Premio Nobel 1
 Prescrizione di adrenalina 99
 Prevenzione 79
 a scuola 82
 Prognosi 91
 Pronto soccorso 12, 83
 Prostaglandine (PGD2) 43
 Proteus Morgani 73
 Prurito 44
 orale 6
 Pungiglione 92
 Puntura di insetto 3, 38
- Ranitidina 96
 RAST 63
 Reazione
 anafilattica 2
 crociata con il lattice 86
 IgE-mediata 5
 tossica paradossa 2
- Reazioni
 mortalità 32
 vaso-vagali 72
 Recettore (ad alta affinità per le) IgE
 (FcεR1) 43
 Recettori
 H1 44
 H2 44
 H3 44
 Recidiva 14, 108
 Red man syndrome 74
 Richet Charles 1
 Ricovero ordinario 23
 Rinorrea 44
- Salbutamolo 93, 95
 Scuole 81
 Sedano 33
 Sede
 elettiva 108
 somministrazione 107
 Segni vitali 93
 Sesso 22
 Severità clinica 50
 Shock 6
 ipovolemico 74
 Siero antilinfocitario 39
 Sindrome allergica coronarica acuta 46
 Sintomi cutanei 55
 Sindrome
 da carcinoide 72
 da ristorante 73
 da ristorante cinese 73
 di Gleich 76
 ipereosinofila (HES) 76
 sgombroide 73
 Sindromi epilettiche 72
 Sintomi
 gastrointestinali 59
 neurologici 59
 respiratori 57
 Sistema chinina-kallicreina 44
 Skin prick test 39, 63

- Snack 32
Solfiti 73
Soluzione fisiologica 95
Soluzioni saline isotoniche 93
Somministrazione
 endovenosa 111
 scorretta 111
 sottocutanea 106
Sovradosaggio 111
Spina bifida 37
Slow Reacting Substance of Anaphylaxis (SRS-A) 3
Stadiazione (dell'anafilassi) 51, 52
Stress respiratorio 72
Stridore 57
Stridore di Munchausen 74
Succinilcolina 35
Succhiotti 86
Systemic capillary leak syndrome 75

Tasso di ospedalizzazione 25
Test
 cutanei 63
 del cubetto 67
 di provocazione orale (TPO) 79
 labiale 80
Tettable 86
Tossoide tetanico 2
Trasfusioni di sangue 43
Triptasi 44, 65
 α -triptasi 44, 65, 71
 β -triptasi 44, 65, 71
Tumori pancreatici 73

Uova 30
Urografin 39
Uso degli autoiniettori 106

Vaccinazione 14
Vaccini 36
Vancomicina 74
Vasodilatazione 45
Vasocostrizione 45
Vasopressina 46
Vasto laterale (della coscia) 108
Vasto laterale del quadricipite 107
Vecuronio 35
Veleno 1
 da insetti 17, 29
Ventilazione 91
 meccanica 83
Verdure 31
Vespa 38, 87
Via
 endotracheale 107
 endovenosa 35, 107
 iniettiva 33
 intramuscolare 35, 108
Voce roca 57
Vomito 59

Finito di stampare nel mese di febbraio 2007