

CASO CLINICO

CASE REPORT

Shock anafilattico da veleno di imenottero: non sempre tutto il male vien per nuocere ... Descrizione di un caso clinico

Anaphylactic shock by hymenoptera venom: every cloud has a silver lining, it's an ill wind ... a case report

M. SALETTI, S. MEINI, D. PIERAGALLI, M.L. BARONE, C. GUZZO, A. AUTERI, A.L. PASQUI
Dipartimento di Medicina Clinica e Scienze Immunologiche, Divisione di Medicina Interna, Università di Siena

Parole chiave

Shock • Veleno da imenotteri • Anafilassi cardiaca • Infarto miocardico

Key words

Shock • Hymenoptera venom • Cardiac anaphylaxis • Myocardial infarction

Riassunto

Analizzando i meccanismi dell'anafilassi cardiaca descriviamo un caso di shock da veleno di imenotteri complicato da infarto miocardico. In assenza di rischio e sintomi cardiaci specifici le alterazioni enzimatiche hanno indotto ad eseguire un approfondimento, con evidenza di coronaropatia multivasale e indicazione chirurgica. L'anafilassi sistemica ha permesso quindi di evidenziare una severa coronaropatia e di adottare le opportune misure di diagnosi, trattamento e prevenzione secondaria.

Summary

We analyze the mechanisms of cardiac anaphylaxis and propose a case of shock by hymenoptera venom complicated by myocardial infarction. In the absence of cardiac specific risk and symptoms, the enzymatic alterations prompted to coronary angiography that showed multivessel coronary arteriopathy and led to surgical indication. Thus, systemic anaphylaxis revealed a severe coronary heart disease and allowed appropriate measures of diagnosis, treatment and secondary prevention.

Introduzione

Le reazioni allergiche si presentano con manifestazioni cliniche variabili in funzione di vari parametri, quali entità dell'esposizione all'allergene, via e durata dell'esposizione, tipo di meccanismo immunologico coinvolto, suscettibilità dell'individuo. L'anafilassi sistemica rappresenta la manifestazione più severa e potenzialmente letale dei fenomeni allergici e ha come momento patogenetico prevalente il coinvolgimento del sistema cardiovascolare.

Le reazioni a punture di imenotteri non sono diverse da altri tipi di reazioni allergiche sia per quanto riguarda la patogenesi che le manifestazioni cliniche. Riconoscono meccanismi patogenetici prevalentemente IgE-mediati, ma anche la presenza di IgG o la formazione di immunocomplessi; si presentano con manifestazioni di varia gravità, dalle reazioni locali normali o reazioni locali estese fino allo shock anafilattico; risultano di particolare gravità in presenza di co-morbidità cardiaca o polmonare ¹.

L'interessamento del sistema cardiovascolare costi-

tuisce una delle principali cause di morte nel paziente con shock anafilattico ^{2,3}; il quadro cardiocircolatorio può essere caratterizzato dalla grave ipotensione secondaria alla brusca caduta delle resistenze periferiche da vasodilatazione, oppure da aritmie ventricolari talvolta fatali ⁴.

Le manifestazioni cardiache sono in genere attribuite ai mediatori rilasciati in corso di reazione allergica, tanto più se esiste una cardiopatia di base; ma il cuore può anche direttamente essere sede di reazioni anafilattiche mediate dai mastociti presenti a livello del cuore stesso ed in grado di rilasciare sostanze attive ^{5,6}.

Di seguito è riportato il caso, giunto alla nostra osservazione, di un paziente che ha presentato reazione allergica da veleno di imenottero con le manifestazioni dell'anafilassi sistemica. La situazione si è complicata con l'emergenza clinica di una sindrome coronarica acuta che ha permesso di evidenziare una situazione di importante coronaropatia aterosclerotica in un paziente a profilo di rischio cardiovascolare globale non particolarmente elevato.

Caso clinico

P.M., paziente di 53 anni di sesso maschile, veniva portato di urgenza al Pronto Soccorso dalle strutture territoriali per un quadro di shock anafilattico verificatosi in seguito a numerose punture di vespa. Giungeva quindi alla nostra attenzione in reparto per essere sottoposto ad un periodo di osservazione medica dopo che al Pronto Soccorso era già stato stabilizzato emodinamicamente con adrenalina (1 mg i.v.) e corticosteroidi ad alte dosi (idrocortisone 2 g e.v.).

Veniva riferito dal paziente un precedente episodio di reazione allergica a puntura di vespa, avvenuto alcuni anni prima con manifestazioni cliniche non ben definite; successivamente non aveva eseguito indagini ulteriori relativamente a tale quadro di anafilassi né gli erano state date indicazioni terapeutiche. Veniva riferita anche allergia ad acido acetilsalicilico, di cui non erano chiarite le manifestazioni cliniche e anch'essa non ulteriormente indagata. Dall'anamnesi emergeva inoltre una storia di ipertensione arteriosa lieve, trattata con ACE-inibitori; ex-fumatore di 20 sigarette al giorno fino a 20 anni prima; assenza di familiarità per patologie cardiovascolari.

Obiettivamente, all'ingresso in reparto, il paziente si presentava vigile e orientato, emodinamicamente stabile, in buone condizioni di nutrizione e sanguificazione, con i segni di numerose punture di insetto sulle braccia e sull'addome. Pressione arteriosa 90/55 mmHg. Obiettività toracica, cardiaca, addominale e neurologica nei limiti della norma. In particolare il paziente non riferiva nessun tipo di sintomatologia dolorosa precordiale.

Gli esami ematochimici mostravano un quadro nei limiti della norma relativamente a funzionalità renale, funzionalità epatica e assetto coagulativo, assetto lipidico ottimale (colesterolemia totale 106 mg/dl, col-LDL 64 mg/dl, trigliceridemia 43 mg/dl), funzionalità tiroidea nella norma. L'emocromo mostrava leucocitosi neutrofila (19.500 leucociti/mm³, neutrofili 90,6%), verosimilmente in parte legata al bolo steroideo e risoltasi completamente nei tre giorni successivi. Proteina C reattiva nella norma ($< 0,35$ mg/dl). Gli enzimi di citonecrosi miocardica erano normali all'ingresso tranne un minimo aumento della mioglobina (103 ng/ml, vn < 70 ng/ml). Ad iniziare dal secondo giorno di degenza assistevamo però ad un progressivo aumento di Troponina-T (fino ad un massimo di $1,83$ µg/ml in sesta giornata, vn $< 0,1$ µg/ml) e di CPK-MB (fino ad un massimo di 102 U/l, con CPK totali 923 U/l, in seconda giornata), secondo un quadro compatibile con necrosi miocardica. Presente anche incremento del D-dimero, 1671 ng/ml (vn < 200 ng/ml), come da processo trombotico in atto.

I vari controlli elettrocardiografici eseguiti all'ingresso e nei giorni successivi in corrispondenza delle alterazioni enzimatiche, mostravano un ritmo sinu-

sale normofrequente e solo turbe aspecifiche della ripolarizzazione ventricolare a livello delle derivazioni periferiche inferiori, con sottolivellamento non significativo del tratto ST (< 1 mm).

L'esame radiologico del torace mostrava un quadro nei limiti della norma.

Veniva eseguito anche un ecocardiogramma trans-toracico che, rispetto ad un precedente esame effettuato 22 mesi prima, che aveva evidenziato soltanto una lieve insufficienza mitralica da prolasso del lembo posteriore mitralico, mostrava la presenza di un'acinesia infero-basale, con funzione sistolica globale conservata (EF 55%) e insufficienza mitralica di grado moderato.

Pur in assenza di una sintomatologia riferibile a cardiopatia ischemica, di alterazioni elettrocardiografiche significative e di un profilo di rischio vascolare elevato, il quadro strumentale ecocardiografico e la cinetica degli enzimi di citonecrosi orientavano verso un evento ischemico miocardico (IMA non-Q), non lasciando molti dubbi circa l'esistenza di altre patologie potenzialmente causanti movimento enzimatico da considerare dal punto di vista dell'inquadramento diagnostico-differenziale. Veniva intrapresa pertanto una terapia con antiaggreganti (ticlopidina 250 mg x 2), enoxaparina (8000 UI x 2) e ramipril 2,5 mg (questo solo dalla quarta giornata, una volta regredita l'ipotensione arteriosa). Durante i primi due giorni di degenza il paziente veniva trattato inoltre con corticosteroidi (metilprednisolone 40 mg/die) e anti-istaminici anti-H1 (clorfenamina 10 mg/die), per limitare i nocivi effetti coronarocostrittori e ipotensivanti dell'istamina.

Essendo peraltro le condizioni cliniche buone, in assenza di qualsiasi sintomatologia, con valori pressori stabili a 130/80 mmHg e regressione delle alterazioni umorali, il paziente veniva dimesso dopo 10 giorni raccomandando un regime di riposo e consigliando una terapia domiciliare con ticlopidina, ramipril, furosemide e canrenoato di potassio. Veniva comunque programmato un completamento delle indagini a distanza di tempo, sia come approfondimento diagnostico che come follow-up clinico. In particolare veniva programmata, a distanza di 30 giorni dall'evento acuto, una scintigrafia miocardica, in modo da verificare la presenza di eventuali significative aree residue di ischemia miocardica inducibile, rimandando all'esito di tale esame anche la decisione per l'ulteriore approfondimento coronarografico.

A distanza di un mese il paziente tornava in reparto per eseguire l'esame scintigrafico; anche in tale occasione non era riferita nessuna clinica di significato anginoso, mentre l'ECG, in confronto ai precedenti, mostrava negativizzazione delle onde T in D3 e aVF. La scintigrafia miocardica confermava il quadro di necrosi inferiore, mostrando inoltre segni di ischemia evocabile omo- ed eterosede a bassa soglia; il test er-

gometrico doveva essere sospeso a 90 W dopo tre minuti per marcato sottolivellamento ST da V3 a V6; si sottolinea che, al massimo carico, compariva solo una lievissima precordialgia.

Il successivo approfondimento coronarografico mostrava la presenza di una importante condizione di aterosclerosi coronarica multivasale, con presenza di una stenosi emodinamicamente significativa anche a carico del tronco comune (Fig. 1). Il quadro, particolarmente complicato, non poteva essere corretto con una procedura di rivascularizzazione percutanea con angioplastica e stenting; il paziente veniva quindi indirizzato al cardiocirurgo, che eseguiva un intervento di triplice bypass aorto-coronarico e provvedeva anche a chiusura di un forame ovale pervio, evidenziato nel preoperatorio tramite esame ecocardiografico trans-esofageo.

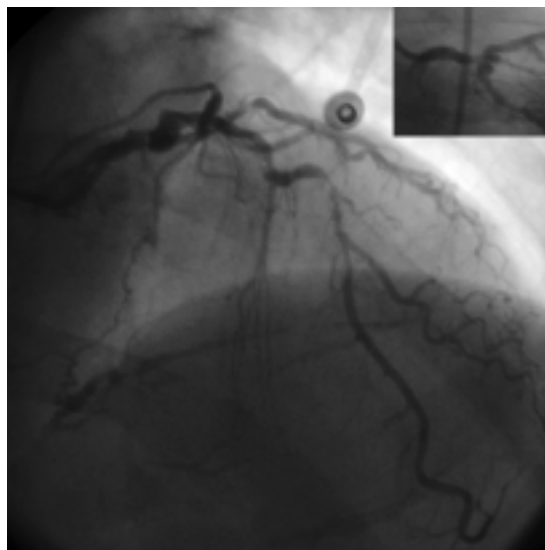
Il decorso postoperatorio è stato regolare e il paziente ha ripreso la sua normale vita. Eseguirà a distanza di tempo la monitorizzazione della situazione cardiaca, ma sarà pure necessario un approfondimento della situazione di reattività allergica per le necessarie misure di diagnosi e prevenzione secondaria, con eventuale immunoterapia specifica (ITS).

Discussione

Il paziente da noi osservato era portatore di una grave coronaropatia multivasale che si era mantenuta in forma subclinica, senza elementi clinici o anamnestici che potessero far sospettare tale condizione o autorizzassero l'esecuzione di particolari indagini oltre quelle di routine indirizzate alla determinazione dei fattori di rischio. Nell'anamnesi sembrava presente invece la condizione di allergia al veleno di imenottero, anche se con scarsa identificazione clinica e diagnostica. La condizione di shock anafilattico indotta dalla puntura di vespa ha permesso di "slatentizzare" la coronaropatia, seppur a prezzo di una necrosi miocardica che non ha comunque compromesso in maniera determinante la funzionalità miocardica e ha permesso l'intervento di rivascularizzazione chirurgica e la correzione di una condizione strutturale che avrebbe potuto determinare nel futuro danni cardiaci più severi.

Varie ipotesi possono essere fatte a proposito del meccanismo patogenetico che può aver portato all'emergenza clinica dell'evento ischemico. È noto infatti che in corso di reazioni anafilattiche ed anafilattoidi il cuore non è soltanto bersaglio di mediatori rilasciati in altri organi o tessuti, ma può essere esso stesso sede di reazioni⁵. Le principali cellule effettrici dell'anafilassi cardiaca sono i mastociti, la cui presenza è stata dimostrata sia in sede perivascolare coronarica sia tra i cardiomiociti⁶. A livello delle coronarie tali cellule sono stati evidenziate nella tunica

Fig. 1. Esame coronarografico. Presenza di grave impegno ateromasico coronarico multivasale. In particolare: stenosi emodinamicamente significativa a livello del tronco comune e della circonflessa; stenosi in tandem lungo l'IVA (interventricolare anteriore) e stenosi del ramo postero-laterale della coronaria destra occlusa. Il riquadro in alto a destra riporta il particolare della stenosi del tronco comune.



intimale, soprattutto in sede di spasmo coronarico, di lesioni ateromasiche e di fenomeni trombotici^{7,8}. La localizzazione dei mastociti a livello coronarico suggerisce come essi possano realizzare un'azione patogena a livello locale, essendo facilmente raggiungibili da antigeni circolanti o da altri stimoli attivatori, quali i mezzi di contrasto e varie sostanze farmacologiche. È stato dimostrato^{5,6} che i mastociti cardiaci hanno un contenuto di istamina paragonabile a quello dei mastociti cutanei e polmonari e quindi in grado di determinare, dopo il rilascio immunologicamente indotto, una significativa riduzione della pressione sistolica e delle resistenze vascolari sistemiche^{5,9}, oltre ad un aumento della permeabilità vasale. L'istamina rilasciata inoltre agisce direttamente sul cuore attraverso un'azione mediata soprattutto dai recettori H_2 , e in minor misura anche dagli H_1 . La stimolazione degli H_2 aumenta la frequenza cardiaca e la forza di contrazione del miocardio atriale e ventricolare, verosimilmente aumentando l'influsso di calcio intracellulare¹⁰; anche gli H_1 incrementano la frequenza cardiaca. Nonostante la stimolazione dei recettori H_1 e H_2 determini vasodilatazione, è stato dimostrato che la stimolazione dei recettori H_1 può provocare anche il vasospasmo coronarico¹⁰. La stimolazione immunologica dei mastociti cardiaci induce inoltre la sintesi di prostaglandina D_2 attraverso la via

della cicloossigenasi: la PGD₂ è dotata di potente effetto coronarocostrittore che, in corso di reazione anafilattica, può indurre sofferenza ischemica miocardica^{5,6}. I mastociti cardiaci possiedono inoltre elevate concentrazioni di chimasi, enzima implicato nella sintesi di angiotensina II^{6,11}.

Altri momenti causali nell'induzione dell'ischemia cardiaca sono riconducibili a fattori emodinamici quali la ipoperfusione coronarica indotta dalla grave ipotensione o fenomeni di vasospasmo coronarico su placca, o anche su arteria sana, determinato sia dalla somministrazione di adrenalina o, come prima evidenziato, dalla produzione locale mastocitaria di istamina ed altri mediatori dell'anafilassi.

È possibile ipotizzare che nel nostro paziente sia fat-

tori locali di origine cardiaca che fattori sistemici indotti dalla reazione anafilattica abbiamo determinato l'insorgenza della sindrome coronarica acuta che ha portato all'identificazione delle severe alterazioni coronariche e alla loro correzione chirurgica. Ci è parso pertanto singolare questo caso clinico in cui le punture di vespa hanno rappresentato l'evento scatenante del quadro clinico, dalla anafilassi sistemica alla sindrome coronarica acuta; in questo specifico contesto si può affermare pertanto che le punture di vespa hanno rappresentato un vero e proprio "test diagnostico" e hanno reso alla loro vittima un servizio complessivamente positivo in termini di diagnosi, possibilità di intervento terapeutico e prevenzione di eventuali, più gravi, manifestazioni secondarie.

Bibliografia

- ¹ Bilò MB, Brianzoni F, Cinti B, Napoli G, Bonifazi F. *Diagnostica della allergia a veleno di insetti*. Biochimica Clinica 2004;28:350-61.
- ² Carswell F. *Thirty deaths from asthma*. Arch Dis Child 1985;60:25-8.
- ³ Kemp SF, Lockey RF. *Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms*. J Allergy Clin Immunol 2002;110:341-8.
- ⁴ Wasserman SI. *The heart in anaphylaxis*. J Allergy Clin Immunol 1986;77:663-6.
- ⁵ de Paulis A, Rossi FW, Forte V, Onorati AM, Delfino G, Spadaro G. *Anafilassi cardiaca*. Firenze: Atti del Congresso Interannuale della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Clinica 2004, pp. 13-15.
- ⁶ Patella V, Marinò I, Lamparter B, Arbustini E, Adt M, Marone G. *Human heart mast cells. Isolation, purification, ultrastructure and immunologic characterization*. J Immunol 1995;154:2855-65.
- ⁷ Kaarinen M, Penttilä A, Kovanen PT. *Accumulation of activated mast cells in the shoulder region of human coronary atheroma the predilection site of atheromatous rupture*. Circulation 1994;90:1669-78.
- ⁸ Kamat BR, Galli SJ, Barger AC, Lainey LL, Silverman KJ. *Neovascularization and coronary atherosclerotic plaque: cinematographic localization and quantitative histologic analysis*. Hum Pathol 1987;18:1036-42.
- ⁹ Vigorito C, Russo P, Ricotti GB, Chiariello M, Poto S, Marone G. *Cardiovascular effects of histamine infusion in man*. J Cardiovasc Pharmacol 1983;5:531-7.
- ¹⁰ Lieberman P. *Anaphylaxis and anaphylactoid reactions*. In: Middleton, et al. ed. *Allergy – Principles and practice. Fifth Ed.* Mosby-Year book, Inc 1998, pp. 1079-1092.
- ¹¹ Urata H, Kinoshita A, Misono KS, Bumpus FM, Husain A. *Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin II-forming enzyme in the human heart*. J Biol Chem 1990;265:22348-57.

■ Corrispondenza: prof.ssa Pasqui Anna Laura, Dipartimento di Medicina Clinica e Scienze Immunologiche, Divisione di Medicina Interna, Policlinico "Santa Maria alle Scotte", viale Bracci 1, 53100 Siena. Tel. +39 0577 585740 – Fax +39 0577 44114 – E-mail: pasquian@unisi.it