

GRUPPO DI STUDIO – ANAFILASSI
COORDINATORI: GUGLIELMO BRUNO E AGOSTINO CIRILLO

Anafilassi

Anaphylaxis

Ag. CIRILLO¹, C. INCORVAIA², O. ROSSI³, E. NETTIS⁴, F. NEBIOLO⁵, S. PUCCI⁶, A. DE NARDO¹, G. LEONE¹, P.D. RAVIOLO⁷, K. ANSANT⁸, V. PATELLA⁹, L. POMPILIO¹⁰, G. BRUNO¹⁰

¹ UOC Allergologia e Immunologia Clinica, Azienda Ospedaliera "S. Anna e S. Sebastiano", Caserta; ² Allergologia, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano; ³ SOD Immunoallergologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Careggi, Firenze; ⁴ Cattedra di Allergologia e Immunologia Clinica, Università di Bari; ⁵ UO di Allergologia ed Immunologia Clinica, Ospedale Mauriziano, Torino; ⁶ Allergologia, Ospedale Civitanova Marche, Macerata; ⁷ Dipartimento di Medicina Interna, Servizio di Allergologia, Ospedale di Rivoli (TO); ⁸ Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale di Rieti; ⁹ UO di Allergologia e Immunologia Clinica, Ospedale Civile di Agropoli, Salerno; ¹⁰ Medicina Interna, Facoltà di Medicina e Psicologia, Sapienza Università di Roma, Policlinico Sant'Andrea

Parole chiave

Anafilassi • IgE • Mastociti • Allergeni • Esercizio fisico • Test allergologici • Triptasi • Adrenalina

Key words

Anaphylaxis • IgE • Mast cells • Allergens • Physical exercise • Allergy tests • Tryptase • Epinephrine

Riassunto

L'anafilassi è una reazione di ipersensibilità sistemica ad esordio acuto, potenzialmente fatale. È solitamente dovuta al rilascio massivo di mediatori da parte di mastociti e basofili in seguito a un meccanismo immunologico IgE-mediato verso allergeni quali, alimenti, veleno di imenotteri, farmaci, ma può essere provocata anche da altri meccanismi immunologici o non immunologici, tra questi ultimi, particolare importanza rivestono quelli indotti da esercizio fisico. I dati epidemiologici sembrano indicare un aumento di prevalenza e incidenza di anafilassi nelle decadi più recenti. La gravità dell'anafilassi è variabile, potendo verificarsi con manifestazioni clinicamente lievi o sfumate a risoluzione spontanea, ma anche severe o irreversibili con ipotensione arteriosa, causata dalla vasodilatazione e dall'alterazione della permeabilità vasale, talora ad esito letale. La diagnosi clinica si basa sull'esame fisico, su una anamnesi dettagliata e eventualmente sul dosaggio della triptasi (marker di attivazione mastocitaria). La diagnosi eziologica si basa sui test cutanei, sul dosaggio in vitro di IgE specifiche e in alcuni casi su ulteriori test diagnostici. La gestione dell'anafilassi si basa principalmente sulla prevenzione, evitando quando possibile l'agente responsabile (farmaci, alimenti, ecc.), e utilizzando, nel caso del veleno di Imenotteri, l'immunoterapia specifica, e nelle reazioni acute sul trattamento d'urgenza. La terapia farmacologica dell'anafilassi richiede come primo intervento l'adrenalina, anche per auto-somministrazione mediante iniettori pre-dosati; gli antistaminici ed i corticosteroidi, nonostante la loro frequente utilizzazione, sono importanti nelle forme sfumate o in mancanza di adrenalina, mentre sono di supporto all'adrenalina nelle forme gravi o severe.

Summary

Anaphylaxis is an acute systemic hypersensitivity reaction which is potentially fatal. Usually, anaphylaxis is due to massive release of mediators from mast cells and basophils caused by an IgE-mediated mechanism induced by allergens, such as foods, insect venoms, or drugs. Other immunologic or non-immunologic mechanisms may be acting, with particular importance for the latter of physical exercise. Epidemiologic data seem to indicate an increase of prevalence and incidence of anaphylaxis in the latest decades. The clinical expression of anaphylaxis is variable, occurring with mild or subtle manifestations with spontaneous resolution but also with severe hypotension and collapse caused by vasodilation and altered vascular permeability, that may result in fatalities. The clinical diagnosis is based on physical examination, detailed clinical history and, possibly, on measurement of tryptase (i.e. marker of mast cell activation). The diagnosis is based on skin test, on in vitro specific IgE tests, or on other diagnostic tests. The management of anaphylaxis is mainly based on prevention, by avoidance when possible of the trigger factors and performance, if insect venoms are involved, of specific immunotherapy, and on emergency treatment of acute reactions. Drug treatment of anaphylaxis require as first step the use of epinephrin, also by self-administration with pre-dosed injectors; antihistamines and corticosteroids, despite their frequent administration, are to be used in mild reactions or when epinephrin is not available, but are ancillary in respect to epinephrin in severe reactions.

Introduzione

Descritta agli inizi del 1900, dopo una serie di esperimenti, in cui la seconda inoculazione di un antigene, al contrario delle vaccinazioni, conduceva a morte l'animale, l'anafilassi, deve considerarsi una grave reazione sistemica che presenta una grande varietà di quadri clinici con il coinvolgimento di cute, apparato respiratorio, cardiovascolare, gastroenterico e sistema nervoso. In alcuni casi essa può avere esito letale e il decesso può avvenire prevalentemente per una improvvisa, rapida e significativa ipotensione arteriosa causata dalla vasodilatazione e dall'alterazione della permeabilità vasale per effetto del rilascio massivo di mediatori solubili in seguito all'introduzione parenterale o per ingestione di un determinato antigene.

Questa sindrome, che può colpire tutta la popolazione, presenta una grande varietà di quadri clinici e i fattori etiologici sono molteplici. Solo il riconoscimento precoce dei segni e sintomi consente di attuare una adeguata terapia che può salvare la vita al paziente.

Cenni storici

Nota fin dai tempi più remoti, il primo caso di cui si ha conoscenza è quello relativo a Menes, re di Menfi, faraone della Prima Dinastia, vissuto intorno al 2600 a.C., venuto a morte proprio per una reazione anafilattica da puntura di imenottero con manifestazioni angioedematose, come documentato dal geroglifico ritrovato sulla sua tomba^{1,2}. Anche se, come riportato da J.W. Krombach et al.³⁻⁶, questo dato storico sia da considerare più mito che realtà.

Va tuttavia precisato che tale patologia doveva essere ben nota e frequente nell'antico Egitto, dal momento che testimonianze di essa sono di frequente riscontro in numerosi geroglifici e pitture⁷.

La particolarità del quadro clinico non poteva sfuggire all'attenzione di un "grande" della medicina antica: Ippocrate (V sec. a.C.) che, negli "Aforismi", riporta un elenco di alimenti in grado di provocare eruzioni cutanee, alcune anche severe⁸. Analoghe descrizioni sono riportate dal poeta latino Lucrezio (98-55 a.C.), nell'opera "De rerum natura", e da Galeno (129-199 a.C.), il quale descrive una forma di orticaria da latte di capra⁸.

Successivamente la storia è ricca di segnalazioni relative a manifestazioni di anafilassi più o meno severa. Tra le più note, di particolare rilievo è quella riportata da Sir Thomas More (1478-1535) che, nella sua "History of King Richard III", narra delle eruzioni cutanee severe, che affliggevano il sovrano in seguito all'ingestione di fragole⁸. E ancora, nel 1656, Pierre Borel, al quale, peraltro, viene riconosciuto il merito di aver introdotto le prove diagnostiche allergologiche cutanee, descrive un caso di sensibilizzazione alle uo-

va che si manifestava proprio con lesioni orticarioidi generalizzate severe.

Anche se isolate, tuttavia non sono poche le segnalazioni successive e non ultima una reazione scatenata dall'ingestione di uova evidenziata da Marcello Donati, un medico milanese nel lontano 1586.

Bisogna tuttavia arrivare ai primi anni del XX secolo perché venga coniato e introdotto il termine anafilassi per la prima volta nel sapere medico. La scoperta dell'anafilassi è alquanto singolare in quanto è la cronaca di un esperimento venuto dal mare⁹. Nel 1901, durante una crociera nel Mediterraneo sullo yacht *Princesse Alice II*, del principe Alberto I di Monaco, Charles Richet (1850-1935) e Paul Portier (1866-1962) hanno sperimentato gli effetti tossici di un estratto di fialie (Fig. 1).

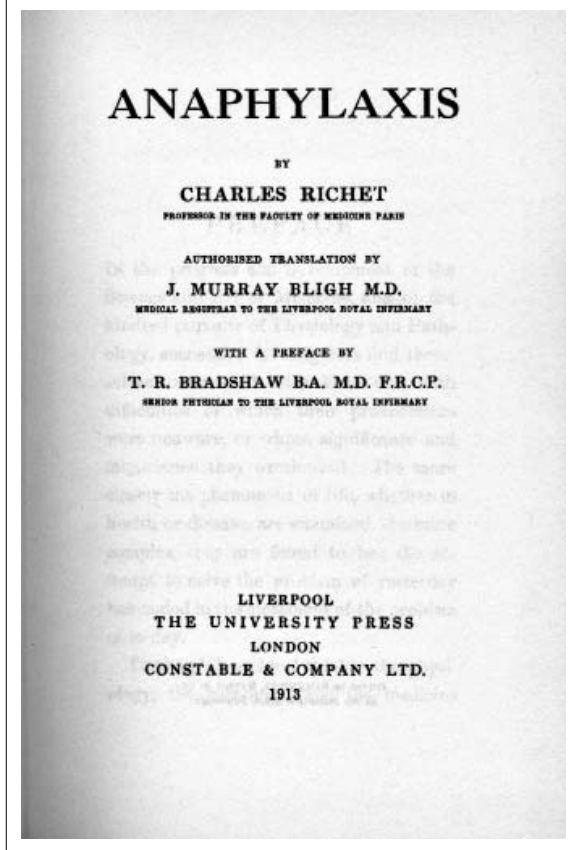
Da questo, un successivo esperimento chiave viene effettuato sul cane Nettuno. Come si evince dal resoconto, redatto dallo stesso Charles Richet¹⁰: "L'esperimento più caratteristico, quello che mi ha rivelato il fenomeno in tutta la sua indiscutibile chiarezza, è stato compiuto sul cane Nettuno. Si trattava di un cane di vigore e robustezza eccezionali. Aveva ricevuto 0,1 unità di dose mortale del liquido glicerinato con attinie, senza ammalarsi. Ventidue giorni dopo, essendo in buona salute, gli ho iniettato la medesima dose di 0,1 unità. Già pochi secondi dopo l'iniezione è apparso gravemente ammalato, il respiro angosciato e ansimante. Non può tenersi in piedi e si accascia su di un fianco; poi è preso da diarrea e da vomito sanguinolento. La sensibilità è abolita, ed egli muore nel termine di venticinque minuti".

Richet si meraviglia molto del risultato e pensa che la naturale resistenza alla sostanza tossica sia venuta meno, e chiama questo fenomeno "anafilassi" (letteralmente "allontanamento dalla protezione", in contrapposizione alla "profilassi", che, invece, induce "protezione", come riportato nel volume *Anaphylaxis* pubblicato nel 1913 dall'Autore¹⁰ (Fig. 2).



Fig. 1. C. Richet e P. Portier sullo yacht *Princesse Alice II* del principe Alberto I di Monaco⁹.

Fig. 2. Frontespizio del volume pubblicato da C. Richet sull'anafilassi.



La scoperta dell'anafilassi ebbe una tale risonanza nel mondo scientifico che all'evento fu dedicato un francobollo commemorativo (Fig. 3) nel Principato di Monaco e, testimonianza ancora più significativa, l'assegnazione del Nobel a Richet nel 1913.

Successivamente un'altra rilevante acquisizione si deve a Dale con la scoperta dell'istamina e successivamente degli antistaminici che valse il Nobel a D. Bovet.

Altre tappe storiche nelle conoscenze dell'anafilassi sono rappresentate dalla scoperta dei fattori complementari (Landerman, Donaldson, Rosen et al., e altri ancora).

Gli studi più recenti in campo immunologico, sono la scoperta epocale delle IgE, quali vettrici dell'attività reaginica (Ishizaka, Johansson) e delle tecniche per la loro determinazione nei liquidi biologici, degli anticorpi monoclonali, nonché la precisazione degli effettori cellulari, e quelli relativi alla caratterizzazione fisico-chimica e biologica dei mediatori della flogosi immunologica, anche questa premiata con il Nobel.

Numerosissime e di fondamentale importanza sono state le scoperte successive, basti solo ricordare le

Fig. 3. Francobollo commemorativo della scoperta dell'allergia⁹.



rilevanti acquisizioni biomolecolari e genetiche. La continua ricerca ha condotto alla scoperta delle nanotecnologie, dei farmaci biologici e altro ancora in una esplosione di conoscenze, ma questa non è più storia ma ormai semplice attualità.

Bibliografia

- ¹ Ring J, Behrendt H. *Anaphylaxis and anaphylactoid reactions*. Clin Rev Allerg Immunol 1999;17:387-99.
- ² Wassermann SI. *The allergist in the new millenium*. J Allergy Clin Immunol 2000;105:3-8.
- ³ Krombach JW, Kampe S, Keller CA, et al. *Pharaoh Menes death after an anaphylactic reaction. The end of a myth*. Allergy 2004;59:1234-35.
- ⁴ Redford DB, ed. *The Oxford encyclopedia of ancient Egypt*. Oxford: Oxford University Press 2001, Vol 2, p. 377.
- ⁵ Morenz S. *Traditionen um Menes*. Zeitschrift fuer Ägyptische Sprache (ZÄS) 1972;99: X-XVI.
- ⁶ Emery WB. *Archaic Egypt*. Baltimore: Edition Pinguin Book 1961, pp. 38-52.
- ⁷ Wadell LA. *Egyptian civilization it's sumerian original & real chronology*. London: Luzac & Co 1930, pp. 60-3.
- ⁸ Harper S. *Footnotes on allergy*. Pharmacia AB: Uppsala, Sweden 1980.
- ⁹ Sterpellone L. *Malattie broncopolmonari*. Abbiategrosso: Ed. speciale, Press Point 2001.
- ¹⁰ Richet C. *Anaphylaxis*. Liverpool London: The University Press, Constable & Company LTD 1913.

Definizione e patogenesi

Il voler fornire una definizione dell'anafilassi rappresenta un obiettivo di non facile soluzione in quanto quelle proposte non sono condivise da tutti. Secondo alcuni la sola presenza di sintomi cutanei implica già una diagnosi di "anafilassi", mentre secondo altri è invece necessaria anche la presenza di sintomi respiratori e/o cardiovascolari.

Al riguardo negli USA è stata creata una *Joint Task Force on Practice Parameters*, presieduta da P. Lieberman¹, che ha condotto alla stesura di un documento iniziale: "The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter". Il lavoro, successivamente valutato da specialisti allergologi e immunologi, nonché dalle diverse Società scientifiche del settore ed esperti di anafilassi, è stato riveduto e aggiornato². Il documento così ottenuto rappresenta

un evidence-based e un punto di riferimento largamente accettato per la diagnosi e la gestione dell'anafilassi, in cui vengono riportati gli algoritmi per il riconoscimento dei diversi quadri clinici e le strategie terapeutiche e di prevenzione. Ma nonostante la sua completezza, il documento non fornisce una definizione esauriente di anafilassi.

Più recentemente è stata formulata una definizione molto sintetica ed esplicativa della patologia: l'*anafilassi è una grave reazione allergica a rapida insorgenza e può avere esito letale*, o un'altra ancora più breve di F.E.R. Simons³, ma particolarmente efficace: *anaphylaxis: killer allergy*.

Nel tentativo di una visione unitaria, come peraltro proposto da R.F. Lockey⁴, potremmo definire l'*anafilassi come la forma più grave di reazione da ipersensibilità clinica immediata, indipendentemente dal tipo di meccanismo, potenzialmente letale e caratterizzata dal rilascio di una grande varietà di mediatori chimici e citochine, dotati di complessi effetti metabolici, cardiovascolari e respiratori*.

In base al meccanismo che interviene nella reazione, si possono distinguere^{5,6}:

- reazioni anafilattiche, dove il rilascio di mediatori solubili dai granulociti e dai mastociti tessutali è dovuto alla interazione fra anticorpi specifici della classe IgE ed un antigene bivalente o multivalente;
- reazioni anafilattoidi, clinicamente indistinguibili da quelle anafilattiche, dove non intervengono meccanismi IgE mediati ma si verifica una degranulazione diretta dei basofili e mastociti e una attivazione del complemento con rilascio dei mediatori solubili.

È verosimile che in qualche caso le reazioni anafilattiche possano essere sostenute da entrambi i meccanismi.

L'anafilassi è considerata una manifestazione clinica grave, quasi sempre inaspettata, che in rari casi può essere letale. Anche quando esordisce con sintomi sfumati o lievi, l'evoluzione del quadro clinico può essere particolarmente severa e/o irreversibile. È, quindi, necessario il riconoscimento immediato sia dei segni iniziali sia della gravità della patologia in quanto qualunque ritardo potrebbe risultare fatale, per il verificarsi di una ostruzione acuta delle alte vie respiratorie e/o per un collasso cardiocircolatorio^{7,8}.

La sintomatologia clinica dell'*anafilassi classica* interessa di norma inizialmente la cute con prurito, rash, eritema, pomfi, angioedema. In seguito con il progredire della reazione compare rinite, congiuntivite, edema delle prime vie aeree e broncostenosi, ma anche crampi addominali, nausea e vomito. Il paziente lamenta malessere generale, senso di costrizione alla gola e può avere raucedine, stridore laringeo, voce bitonale e disfagia. Nelle forme gravi viene interessato l'apparato cardiovascolare con ipotensione per vasodilatazione e alterazione della permeabilità vasale, con comparsa di aritmia cardiaca e alterazioni del tracciato elettrocardiografico (disturbi di conduzione, anomalie del tratto ST e dell'onda T)⁶.

Sono stati proposti (A.F. Brown, 2004)⁸ alcuni criteri utili ad una maggiore precisazione dei diversi stadi dell'anafilassi (Tab. I).

Oltre a quella classica, sono state descritte forme particolari di anafilassi⁴: bifasica, protratta, da esercizio fisico, da esercizio fisico post-prandiale.

L'*anafilassi bifasica* è caratterizzata dalla ricomparsa a distanza di 2-8 ore dalla risoluzione della reazione primaria, di una nuova reazione anafilattica senza causa scatenante nonostante il trattamento farmacologico. La recidiva può essere di minore gravità, simile, più grave e a volte anche fatale. L'incidenza varia molto a seconda delle casistiche: dal 5% al 20%. Non è possibile prevedere quali pazienti manifesteranno una anafilassi bifasica, né esistono fattori di rischio accertati^{9,10}. L'importante è che essi restino in osservazione clinica per almeno 12-24 ore dopo l'episodio acuto. Si ritiene che possano essere considerati fattori predisponenti alla recidiva: l'assunzione di un farmaco per via orale; la terapia con beta-bloccanti o Ace-inibitori, indagini con mezzo di contrasto, un intervallo superiore a 30' tra il contatto con l'antigene e la comparsa dei sintomi, una ipotensione o edema della glottide all'esordio della reazione. Alcuni Autori riportano che le reazioni bifasiche potrebbero essere dovute al ritardo nella somministrazione o a una dose inadeguata di adrenalina, ovvero alla scarsa o assente somministrazione di corticosteroidi nella fase iniziale.

L'*anafilassi protratta* rappresenta il 25% delle forme di anafilassi grave e può avere un esito letale. È caratterizzata dalla persistenza dei sintomi dopo un episodio acuto per più di un'ora e fino ad un intero giorno

Tab. I. Stadi dell'anafilassi⁸.

Grado 1 -	<i>Reazione allergica acuta</i> : sintomi esclusivamente cutanei: rash generalizzato, prurito, rinocongiuntivite, orticaria ed angioedema;
Grado 2a -	<i>Anafilassi lieve-moderata</i> : sintomi cutanei, respiratori, cardiovascolari, gastroenterici o neurologici; P.A. sistolica superiore a 90; frequenza respiratoria inferiore a 25 atti/minuto; Glasgow Coma Scale normale;
Grado 2b -	<i>Anafilassi grave</i> : sintomi o segni del grado 2a, ma potenzialmente a rischio fatale; P.A. sistolica inferiore a 90; frequenza respiratoria superiore a 25 atti/minuto; Glasgow Coma Scale inferiore a 15.

nonostante il trattamento farmacologico adeguato con adrenalina, broncodilatatori e corticosteroidi. Questa forma protratta sembra prediligere i pazienti con anafilassi da alimenti, da farmaci per via orale e quelli in trattamento con beta-bloccanti e ACE-inibitori^{1 11}. Come per l'anafilassi bifasica, nella protratta non esistono segni clinici o indagini predittive di questa grave reazione.

L'anafilassi da esercizio fisico è molto più frequente di quanto in realtà descritto, insorge entro 20 minuti dall'inizio di un intenso sforzo fisico ed è frequente fra i 4 e 30 anni. Talora può insorgere con segni prodromici (calore, prurito, eritema cutaneo)^{12 13}.

L'anafilassi da esercizio fisico postprandiale è una forma insolita di anafilassi che si presenta solo quando il paziente pratica esercizio fisico entro 2-4 ore dall'ingestione di un alimento, sebbene in assenza di esercizio, il paziente può assumere l'alimento senza alcuna reazione evidente. È molto comune nelle donne di 15-35 anni. La diagnosi è basata sulla storia e sulla dimostrazione di anticorpi IgE-specifici verso gli alimenti¹⁴.

Il meccanismo patogenetico che interviene nella forma classica di anafilassi⁶ (ad es. reazione anafilattica al veleno di Imenotteri) è una reazione di tipo I, indotta dall'interazione di anticorpi specifici della classe IgE con un antigene bivalente o multivalente. Nei soggetti predisposti geneticamente e sensibilizzati nei confronti di un determinato allergene, quando questo allergene viene nuovamente a contatto, reagisce con le IgE di membrana presenti sui recettori ad alta affinità dei granulociti basofili e dei mastociti dando luogo a una serie di complessi eventi biochimici che induce un'improvvisa e massiccia liberazione di mediatori solubili e biologicamente attivi (istamina, cisteinil-leucotrieni, PAF, PGD₂, triptasi, chimasi, ecc.), responsabili dei vari aspetti della manifestazione clinica.

Nelle altre forme di anafilassi i meccanismi patogenetici^{6 15} interessano:

- l'attivazione del sistema complementare con formazione di anafilatossine (C3aR e C5aR) che inducono la degranolazione dei basofili e dei mastociti e liberazione dei mediatori solubili (ad es. reazione anafilattica da trasfusioni);
- la degranolazione diretta dei basofili e dei mastociti, senza intervento di IgE, con liberazione dei mediatori solubili (ad es. reazione anafilattica da mezzo di contrasto);
- alterazioni della via metabolica dell'acido arachidonico (ad es. reazione anafilattica da FANS).

Bibliografia

¹ Lieberman P, Kemp SF, Oppenheimer J, et al. *The diagnosis and management of anaphylaxis: An updated practice parameter*. J Allergy Clin Immunol 2005;115:S483-523.

- ² Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. *Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report – Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium*. J Allergy Clin Immunol 2006;117:391-7.
- ³ Simons FER. *Anaphylaxis, killer allergy: Long-term management in the community*. J Allergy Clin Immunol 2006;117:367-7.
- ⁴ Lockey RF. *Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms*. http://www.worldallergy.org/professional/allergic_diseases_center/anaphylaxis/anaphylaxisynopsis.php. 2010.
- ⁵ Ring J, Behrendt H. *Anaphylaxis and anaphylactoid reactions*. Clin Rev Allerg Immunol 1999;17:387-99.
- ⁶ Lieberman P. *Anaphylaxis and anaphylactoid reactions*. In: Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, et al, eds. *Middleton's allergy: principles and practice*. 6th ed. St Louis: Mosby-Year Book 2003, pp. 1497-522.
- ⁷ Bacal E, Patterson R, Zeiss CR. *Evaluation of severe (anaphylactic) reactions*. Clin Allergy 1978;8:295-304.
- ⁸ Brown AF. *Clinical features and severity grading of anaphylaxis*. J Allergy Clin Immunol 2004;114:371-76.
- ⁹ Lee JM, Greenes DS. *Biphasic anaphylactic reactions in pediatrics*. Pediatrics 2000;106:762-6.
- ¹⁰ Brazil E, MacNamara AF. *Not so immediate hypersensitivity – the danger of biphasic allergic reactions*. J Accid Emerg Med 1998;15:252-3.
- ¹¹ Wade JP, Liang MH, Sheffer AL. *Exercise-induced anaphylaxis: epidemiological observations*. Prog Clin Biol Restriction 1989;297:175.
- ¹² Shadick MA, Liang MH, Partridge, et al. *The natural history of exercise-induced anaphylaxis: survey results from a 10 year follow-up study*. J Allergy Clin Immunol 1999;104:123-7.
- ¹³ Dohl M, Suko M, Sugiyama H, et al. *Food dependent exercise-induced anaphylaxis: a study on 11 Japanese cases*. J Allergy Clin Immunol 1991;87:34.
- ¹⁴ Kemp SF, Lockey RF. *Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms*. J Allergy Clin Immunol 2002;110:341-8.

Epidemiologia

L'anafilassi, rispetto al passato, è una patologia di sempre più frequente riscontro soprattutto negli ultimi vent'anni, il cui aumento non è solo relativo, per una maggiore disponibilità di test diagnostici, ma anche assoluto per una esposizione a fattori scatenanti sempre più numerosi e diversi, derivanti dall'enorme evoluzione dei Paesi più industrializzati¹⁻³.

La reale incidenza dell'anafilassi, indipendentemente dalla eziologia non è ad oggi ancora nota. La ragione di ciò è da ricondurre a diversi fattori, tra cui principalmente il mancato riconoscimento di alcuni episodi, l'incompleta segnalazione dei casi da parte delle unità operative di emergenza, la disomogeneità dei criteri diagnostici dell'anafilassi adottati nelle varie casistiche, l'eterogeneità dei gruppi di popolazione sottoposti a studio⁴⁻⁷. Occorre inoltre considerare che,

con il passare del tempo, risulta inevitabile la continua variazione della frequenza e della modalità di esposizione della popolazione ai potenziali agenti eziologici di anafilassi, in rapporto all'evolversi delle abitudini di vita ma principalmente della farmacoterapia (riduzione o abbandono di talune molecole e progressiva diffusione di altre nuove), delle tecniche diagnostiche in medicina (maggiore ricorso a imaging con mezzi di contrasto, adozione di precauzioni per il lattice), delle tecnologiche applicate all'alimentazione umana e delle stesse abitudini alimentari.

Si stima che la frequenza dell'anafilassi tra le patologie afferenti alle strutture di emergenza nei paesi industrializzati oscilla tra lo 0,09% e il 2,1%⁷. Uno studio nordamericano stima un'incidenza di anafilassi prossima a 150.000 casi/anno. Alcuni Autori si spingono ad affermare che negli USA il problema anafilassi possa potenzialmente coinvolgere l'1,2-15% della popolazione. In uno studio retrospettivo di popolazione, basato sui dati del *Rochester Epidemiology Project* condotto nello stato del Minnesota, l'incidenza di anafilassi è aumentata, da 21 casi su 100.000 persone/anno nel 1980, a 49,8 casi su 100.000 persone/anno nel 1990¹. Nei soggetti in età compresa fra 0 e 19 anni è stata osservata un'incidenza ancora maggiore, pari a 70 casi su 100.000 persone/anno⁵. Prima dei 15 anni, l'anafilassi sembra essere più frequente nel sesso maschile, mentre nell'età adulta il sesso femminile appare più colpito^{8,9}. In uno studio retrospettivo coreano, l'incidenza di anafilassi è risultata pari a 1,2 casi ogni 10.000 accessi in ospedale per qualsiasi urgenza clinica negli anni 2000-2006. Dei 138 casi diagnosticati, solamente in due sono state condotte manovre rianimatorie cardiopolmonari, e di questi uno è evoluto fatalmente¹⁰.

Per quanto attiene l'esperienza italiana, i dati sull'epidemiologia dell'anafilassi sono molto scarsi. Lo studio di popolazione più ampio è desumibile dall'analisi delle statistiche pubblicate dalla Rete Regionale Ospedaliera di Allergologia del Piemonte: con riferimento al periodo 2004-2008, i casi osservati risultano 584, con un tasso pari a 13,6 su 100.000 persone/anno¹¹. Benché l'anafilassi fatale sia ritenuta rara (0,65-2% a seconda delle casistiche)^{3,12,13}, occorre tenere presenti alcuni fattori che potrebbero contribuire alla sottostima del dato epidemiologico, da ricercarsi nella scarsa attenzione alla ricerca autoptica di elementi utili ad avvalorare tale diagnosi, nell'inevitabile carenza di elementi anamnestici, in omissioni di registrazione della diagnosi e nella codifica di diagnosi "generiche".

Nell'età pediatrica e nel giovane adulto gli agenti scatenanti senz'altro più frequenti sono rappresentati dai trofoallergeni⁸⁻¹⁴. Nell'adulto oltre la terza decade di vita e nell'età senile gli agenti eziologici più comuni sono rappresentati dal veleno di imenotteri e dai farmaci^{8,13,14}. Nello studio coreano, considerando tutte

le età, i fattori scatenanti l'anafilassi sono risultati, in ordine di frequenza, i farmaci (35,3%), gli alimenti (21,3%), l'esercizio fisico associato ad alimento (13,2%), le punture d'insetto (11,8%), l'esercizio fisico (2,9%), gli emoderivati (1,5%) e il lattice (0,7%), mentre nel 13,2% degli episodi la diagnosi conclusiva è stata di anafilassi idiopatica¹⁰.

In uno studio riferito ad una casistica pediatrica italiana di 76 soggetti colpiti da 95 episodi di anafilassi, la causa più frequente è risultata il cibo (57%), seguita dal veleno di imenotteri (12%), dai farmaci (11%), dall'esercizio fisico (9%); il 6% dei casi è stato classificato come idiopatico¹⁵. Il lattice sarebbe responsabile di oltre il 12% delle reazioni anafilattiche intra-operatorie. Un evento anafilattico fatale può essere scatenato dalla terapia iposensibilizzante per via iniettiva in 1 caso su 2-2,5 milioni di iniezioni. In corso di test allergologici cutanei o di immunoterapia per via sublinguale l'anafilassi è da considerare un evento anedddotico.

Altri dati epidemiologici prendono in esame l'incidenza di anafilassi in relazione al fattore scatenante.

L'anafilassi da *alimenti* negli USA sembra essere pari a 10,8 casi/100.000 persone/anno. Una estrapolazione di questo dato indica che ogni anno negli USA si verificano circa 29.000 episodi di anafilassi, circa 2000 ricoveri ospedalieri e 150 decessi.

L'anafilassi da *esercizio fisico post-prandiale* è molto frequente come già ricordato nel sesso femminile e circa il 60% dei casi si verifica prima dei 30 anni.

L'anafilassi da *mezzi di contrasto iodati* si verifica in circa il 5% dei soggetti, con una reazione sistemica grave in 1/1000 casi con una mortalità di 1 caso su 10.000-40.000 casi.

L'anafilassi da *penicillina* sembra verificarsi nello 0,2% dei casi, con una mortalità dello 0,02% dei casi.

L'anafilassi da *miorilassanti* si verifica in 1 caso su circa 4.500 anestesie generali, con una mortalità in circa il 6% di questi casi e più frequentemente nel sesso femminile.

L'anafilassi da *veleno di imenotteri*, sulla base di studi condotti in Australia, Francia, Svizzera e USA, varia dallo 0,4 al 4% della popolazione. Negli USA, ogni anno si verificano circa 40 eventi fatali da punture di imenotteri.

In conclusione, per la potenziale severità dell'anafilassi, è indispensabile condurre approfonditi studi epidemiologici soprattutto se condotti su una popolazione sia generale che selezionata, utilizzando registri e questionari al fine di creare attraverso i dati dell'Emergenza, del Pronto Soccorso e dei medici di famiglia una rete di monitoraggio nazionale.

Bibliografia

¹ Dekker WW, Campbell RL, Manivannan V, et al. *The etiol-*

- ogy and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1161-1165.
- ² Lin RY, Anderson AS, Shah SN, et al. *Increasing anaphylaxis hospitalizations in the first 2 decades of life: New York State, 1990-2006*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:387-393.
 - ³ Sheikh A, Hippisley-Cox J, Newton J, et al. *Trends in national incidence, life-time prevalence and adrenaline prescribing for anaphylaxis in England*. *J R Soc Med* 2008;101:139-143.
 - ⁴ Clark S, Camargo CA Jr. *Epidemiology of anaphylaxis*. *Immunol Allergy Clin North Am* 27:145-163, 2007.
 - ⁵ Clark S, Gaeta TJ, Kamarthi GS, et al. *ICD9-CM coding of emergency department visits for food and insect sting allergy*. *Ann Epidemiol* 2006;16:696-700.
 - ⁶ Simons FER, Sampson HA. *Anaphylaxis epidemic: fact or fiction?* *J Allergy Clin Immunol* 2008;12:1166-8.
 - ⁷ Peavy RD, Metcalfe DD. *Understanding the mechanisms of anaphylaxis*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:310-315.
 - ⁸ Simons FER. *Anaphylaxis: recent advances in assessment and treatment*. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:625-636.
 - ⁹ Webb LM, Lieberman P. *Anaphylaxis: a review of 601 cases*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:39-43.
 - ¹⁰ Yang MS, Lee SH, Kim TW, et al. *Epidemiologic and clinical features of anaphylaxis in Korea*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:31-36.
 - ¹¹ Demicheli V, Maspoli M, Cadario G, et al. *Rete regionale ospedaliera di Allergologia e Osservatorio gravi reazioni allergiche*. Report 2008. <http://www.regione.piemonte.it/sanita/cms/publicazioni/category/25-rete-regionale-di-allergologia-e-osservatorio-gravi-reazioni-allergiche.html>.
 - ¹² Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. *Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents*. *NEJM* 1992;327:380-4.
 - ¹³ Janwitayanujit S. *Anaphylaxis*. *J Med Assoc Thai* 2007;90:95-200.
 - ¹⁴ Brown SG, Mullins RJ, Gold MS. *Anaphylaxis: diagnosis and management*. *Med J Aust* 2006;185:283-289.
 - ¹⁵ Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, et al. *Anaphylaxis in children: clinical and allergologic features*. *Pediatrics* 1998;101:E8.

Condizioni associate e/o favorenti

Il rischio di ogni individuo di andare incontro a reazioni anafilattiche dipende da un substrato genetico, favorente la degranolazione di mastociti e basofili, nonché la sintesi ed il metabolismo di alcuni mediatori. Inoltre la reazione anafilattica è determinata non solo dalla sensibilizzazione ad un allergene, ma anche dalla natura dell'allergene stesso, nonché da altri fattori di rischio concomitanti¹.

In talune occasioni, è possibile che siano necessari più fattori scatenanti per innescare la reazione anafilattica (ad es. assunzione di cibo ed esercizio fisico nella *food-dependent exercise-induced anaphylaxis* - FDEIA), così come è possibile che sia necessaria la contemporanea presenza di uno o più fattori di rischio (ad esempio età avanzata, patologia cardio-vascolare ed utilizzo di farmaci) oltre al fattore scatenante¹.

È pertanto necessario che nel soggetto potenzialmente a rischio di anafilassi, ed in particolar modo in coloro che sono già andati incontro ad un episodio anafilattico, vengano indagate tutte le condizioni che possono contribuire ad incrementare la probabilità di una reazione o a peggiorarne la prognosi. Queste comprendono: fattori personali, co-morbidità e uso di farmaci.

FATTORI PERSONALI

Età. Sono ad elevato rischio di anafilassi fatale per reazioni allergiche ad alimenti gli adolescenti ed i giovani adulti, mentre, per reazioni da puntura di insetto i soggetti anziani¹.

Sesso. Diversi studi hanno dimostrato un aumento dell'incidenza di anafilassi nelle donne rispetto agli

uomini². Questo dato è valido per l'incidenza totale e per quanto riguarda gli adulti, mentre la situazione potrebbe risultare invertita, se si considera separatamente la popolazione pediatrica³. È stato inoltre dimostrato in modelli animali come gli ormoni sessuali possano modificare il rilascio di istamina *in vitro* e la sensibilità degli organi bersaglio ai mediatori dell'anafilassi⁴. Questo potrebbe spiegare, almeno parzialmente, la differente incidenza tra uomini e donne; tuttavia devono essere presi in considerazione anche fattori allergene-specifici: ad esempio le reazioni avverse a miorilassanti sono state documentate più frequentemente nel sesso femminile⁵, forse per esposizione ad alcuni cosmetici che possono contenere composti quaternari dell'azoto; così come sempre nel sesso femminile è stata riportata una maggiore incidenza di reazioni al lattice, probabilmente correlabile ad una maggiore esposizione a guanti in latex⁶. Al contrario, le reazioni anafilattiche da puntura di insetto sono più frequenti nel sesso maschile⁴.

Gravidanza. L'anafilassi in gravidanza è un evento raro. Tuttavia casi di anafilassi in gravidanza o al momento del parto sono ben documentati, e possono essere scatenati da una varietà di stimoli (antibiotici, FANS, miorilassanti, lattice, sforzo fisico solo per citarne alcuni)^{7,8}.

Un'importante considerazione riguarda il trattamento dell'anafilassi in corso di gestazione. Le attuali linee guida raccomandano, nella popolazione generale, l'utilizzo di adrenalina per via intramuscolare¹. Tuttavia, in una paziente in gravidanza, questa potrebbe causare danni al feto attraverso la vasocostrizione uterina e la conseguente ipossia fetale⁷. Per tale motivo, alcuni Autori consigliano l'efedrina, che ha un'attività β-adrenergica più selettiva e quindi un minor effetto

di vasocostrizione uterina⁷. Il trattamento delle reazioni anafilattiche in gravidanza pone seri problemi etici e medico-legali in termini di tutela della vita della madre e del feto. Ulteriori studi sono necessari per identificare il farmaco di scelta in questa difficile condizione.

Regione geografica. La regione geografica è stata a lungo considerata irrilevante nell'epidemiologia dell'anafilassi. Autori inglesi⁹, tuttavia, analizzando le diagnosi al momento della dimissione ospedaliera in un periodo di 4 anni, hanno riscontrato una maggiore incidenza di anafilassi nei centri rurali rispetto ai centri urbani e nelle regioni del Sud e dell'Ovest dell'Inghilterra. Negli Stati Uniti invece, più di recente, è stato individuato un gradiente discendente Nord-Sud¹⁰. Le ragioni di tali differenze non sono note.

Fattori socio-economici. Lo status socio-economico potrebbe influenzare l'incidenza e la prognosi degli episodi di anafilassi, almeno basandosi sui dati di Simons et al.¹¹. Questi Autori hanno riscontrato che l'autoiniettore di adrenalina viene prescritto più frequentemente (1,3% della popolazione) ad individui che appartengono a famiglie ad elevato reddito, rispetto ad individui che appartengono a famiglie a reddito più basso (prescritto allo 0,6% della popolazione) e che questa differenza non è dovuta ad un differente accesso alle strutture specialistiche allergologiche.

CO-MORBIDITÀ

Atopia. I soggetti atopici appaiono predisposti a sviluppare reazioni anafilattiche e/o anafilattoidi. L'aumentato rischio deriva dall'osservazione che essi costituiscono una percentuale elevata sia nelle casistiche di reazioni anafilattiche non consecutive¹²⁻¹⁴, sia nelle casistiche seriali di reazioni anafilattiche idiopatiche¹⁵, in quelle correlate all'esercizio fisico¹⁶ e di reazioni anafilattoidi dopo somministrazione di mezzi di contrasto iodati¹⁷.

Il motivo di questa predisposizione non è noto. Inoltre, solo una piccola percentuale di soggetti atopici è incline all'anafilassi. A titolo di esempio, molti soggetti atopici tollerano elevate dosi di allergene in corso di immunoterapia.

Questa predisposizione, peraltro, non può essere solamente dovuta all'aumento delle IgE rispetto ai soggetti non atopici, tanto è vero che diversi individui con livelli elevati di IgE specifiche per veleno di insetti, latex ed alimenti non sviluppano anafilassi né reazioni sistemiche in seguito all'esposizione all'allergene. Ovviamente altri fattori sono chiamati in causa nell'idiosincrasia delle reazioni anafilattiche⁴.

Nelle reazioni anafilattiche al veleno di imenotteri, l'atopia non sembra essere un fattore di rischio, mentre invece sembrerebbe di una certa rilevanza negli apicoltori.

Spesso può essere presente una condizione di "ipersensibilità" dei basofili, che negli atopici sarebbero più inclini ad attivarsi ed a liberare i mediatori delle reazioni allergiche. Inoltre, un aumento della secrezione spontanea di istamina da parte dei granulociti basofili è stata documentata in corso di allergia alimentare, dermatite atopica e asma⁴. Questo fenomeno osservato *in vitro* potrebbe riflettere un'ipersensibilità *in vivo* nei confronti degli agenti in grado di causare la degranolazione di mastociti e basofili⁴.

Mastocitosi. La mastocitosi è un disordine caratterizzato dall'accumulo di mastociti a livello cutaneo o viscerale¹⁸. I sintomi che ne derivano sono correlati all'eccessiva liberazione di mediatori mastocitari, in particolar modo istamina, e possono comprendere prurito e *flushing*, dolore addominale e diarrea, dispnea, tachicardia, ipotensione¹⁹. Il rischio di episodi di anafilassi, anche fatali, è una conseguenza ben nota di questa patologia¹⁹. I pazienti affetti da mastocitosi non differiscono dalla popolazione generale in quanto a prevalenza di manifestazioni atopiche²⁰⁻²¹. È stato riportato, tuttavia, un notevole aumento della gravità delle reazioni in questi pazienti rispetto agli atopici che non presentano mastocitosi²²⁻²³. Ad esempio, i soggetti affetti da mastocitosi sono ad alto rischio di shock anafilattico da puntura di imenotteri o in corso di immunoterapia iposensibilizzante iniettiva per veleno di imenotteri¹⁹.

Casi di anafilassi fatale in adulti e bambini affetti da mastocitosi sono stati descritti in seguito a punture di imenotteri²⁴⁻²⁵, nel periodo perioperatorio²⁶⁻²⁷, e da cause sconosciute²⁵⁻²⁸⁻³¹.

In alcuni pazienti con mastocitosi, gli episodi di anafilassi possono essere provocati da alcuni farmaci, come FANS³², codeina³³, o narcotici²⁵⁻³⁴.

Tuttavia, dati precisi sull'incidenza di reazioni anafilattiche, e di anafilassi fatale, nei soggetti con mastocitosi non sono presenti in letteratura.

È stato prospettato che l'incremento del numero dei mastociti, nella mastocitosi, possa essere considerato un fattore di rischio per anafilassi³⁵. È noto che i livelli di triptasi sierica correlano con la massa dei mastociti dell'organismo e che tali livelli, nei pazienti con mastocitosi, correlano positivamente anche con la gravità di malattia e con il rischio di reazioni anafilattiche più gravi³⁶. A conferma di ciò, sappiamo che nei pazienti con mastocitosi cutanea, che hanno un numero di mastociti più basso rispetto ai pazienti con mastocitosi sistemica, le manifestazioni cliniche dell'anafilassi sono meno gravi³⁶.

È stato anche prospettato che nei pazienti con mastocitosi siano importanti, più che il numero, le alterazioni funzionali dei mastociti³⁷⁻³⁸. Va ricordato, a tale proposito, che una mutazione del recettore di attivazione *kit* è l'evento fondamentale nella patogenesi della mastocitosi. Tale mutazione è responsabile dell'attivazione del recettore anche in assenza del ligando (*stem cell factor*). L'attiva-

zione del recettore induce l'attivazione e la proliferazione dei mastociti modificando anche il rilascio dell'istamina. Inoltre nei pazienti con mastocitosi vi è una sovraespressione di molecole di adesione e di attivazione quali CD63, CD69 e CD203c. Sono anche sovraesprese le molecole (CD11,CD35,CD88) leganti componenti del complemento e attivanti le cellule complemento mediate. Il CD88 lega il C5a, che induce rilascio d'istamina dai mastociti. Il CD203c è sovraespresso in risposta al *cross linking* del recettore per le IgE favorendo il rischio di anafilassi nei pazienti con mastocitosi³⁸.

Asma bronchiale. Un asma bronchiale persistente, specialmente se non controllato in maniera ottimale, è un importante fattore di rischio per anafilassi fatale³⁹⁻⁴⁰. L'anafilassi fatale da allergia alimentare nel 90% dei casi si verifica in pazienti con storia clinica di asma bronchiale; ciò appare particolarmente evidente nei bambini e negli adolescenti³⁹. Tuttavia, è da considerare che - sebbene aumentate rispetto alla popolazione generale - le reazioni anafilattiche nei pazienti asmatici rappresentano circa l'1% delle reazioni totali⁴.

Malattie cardio-vascolari. La comorbilità con malattie cardio-vascolari (come ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco ed aritmie, solo per citarne alcune) costituisce un fattore di rischio per l'evoluzione fatale dell'anafilassi, anche perché in grado di influenzare il trattamento in molti modi, compresa la mancata o la ritardata somministrazione di adrenalina per paura di maggiore incidenza di effetti collaterali⁴¹, e la contemporanea somministrazione di farmaci che possono interferire con la terapia d'emergenza dello shock anafilattico (vedi paragrafo "Anafilassi da esercizio fisico").

Disturbi neurologici e psichiatrici. Qualsiasi disturbo neurologico o psichiatrico potenzialmente in grado di rendere difficoltoso il riconoscimento di un *trigger* o dell'inizio di una reazione anafilattica da parte del paziente (compresi gravi deficit della vista, ritardo mentale o problemi comportamentali, depressione, abuso di sostanze) pone il soggetto a rischio di anafilassi e/o di evoluzione sfavorevole⁴¹.

Altre condizioni. Problemi neuromuscolari o articolari possono - potenzialmente - esporre il paziente ad un maggiore rischio di anafilassi fatale se questo non è in grado di utilizzare l'autoiniettore di adrenalina rapidamente e/o correttamente a causa di mancanza di forza o di coordinazione⁴¹.

TERAPIE FARMACOLOGICHE CONCOMITANTI

Alcuni farmaci possono influenzare la prognosi delle reazioni anafilattiche, mentre altri possono rendere difficoltosa la diagnosi.

Beta-bloccanti. I beta-bloccanti non sono generalmente raccomandati nei pazienti a rischio di anafilassi - così come negli asmatici e nei pazienti in corso di immunoterapia allergene-specifica - perché potenzialmente in grado di interferire con i meccanismi di compenso dello shock. Il loro utilizzo in queste condizioni comporte-

rebbe incremento della sintesi e liberazione di mediatori dalle cellule effettrici dell'anafilassi stessa, oltre al blocco gli effetti dell'adrenalina endogena ed esogena, rendendo quindi la reazione anafilattica più grave e più difficile da trattare⁴².

ACE-inibitori. Anche la terapia con ACE-inibitori non è raccomandata nei pazienti a rischio di anafilassi, poiché questi farmaci agiscono diminuendo la concentrazione di angiotensina-II e bloccando la degradazione dei prodotti del sistema delle chinine, con conseguente accumulo di sostanze vasoattive come bradichinina, prostaglandine E2 e I2, sostanza P. L'accumulo di questi peptidi promuove la vasodilatazione ed aumenta la permeabilità vascolare, contribuendo così alla riduzione della volemia efficace e quindi della pressione arteriosa⁴³.

Inibitori recettoriali dell'Angiotensina-II. Nonostante gli inibitori recettoriali dell'Angiotensina-II non agiscano sul sistema delle chinine, essi riducono la vasocostrizione indotta da Angiotensina-II e quindi possono potenziare l'ipotensione⁴³.

Farmaci neuro- e psicotropi, etanolo e sostanze stupefacenti. Tutti i farmaci (sedativi e ipno-induttori, antidepressivi tricyclici, inibitori delle MAO e farmaci per ADHD) e le sostanze con effetto neuro- e psicotropo, compresi gli anti-istaminici con effetto sedativo, possono determinare ritardo nel riconoscimento dei sintomi dell'anafilassi da parte del paziente e, conseguentemente, ritardo nell'inizio del trattamento, peggiorando così la prognosi¹.

Bibliografia

- 1 Simons FER, Frew AJ, Ansotegui IJ, et al. *Risk assessment in anaphylaxis: current and future approaches*. J Allergy Clin Immunol 2007;120:S2-24.
- 2 Lieberman P. *Epidemiology of anaphylaxis*. Curr Op Allergy Clin Immunol 2008;8:316-20.
- 3 Simons FER, Peterson S, Black CD. *Epinephrine dispensing for the out-of-hospital treatment of anaphylaxis in infants and children: a population-based study*. Ann Allergy Asthma Immunol 2001;86:622-626.
- 4 Lieberman P. *Anaphylaxis and anaphylactoid reactions*. In: Middleton E, Adkinson NF, Yunginger JW, et al., eds. *Allergy: principles and practice*. Vol. II. 6th ed. St. Louis, MO: Mosby-Year Book, Inc. 2003, pp. 1497-522.
- 5 Vervloet D, Arnaud A, Vellieux P, et al. *Anaphylactic reactions to muscle relaxants under general anesthesia*. J Allergy Clin Immunol 1979;63:348-53.
- 6 Hamann CP. *Natural rubber latex sensitivity*. Rev Am J Contact Dermatitis 1993;4:4-9.
- 7 Mulla ZD, Ebrahim MS, Gonzalez JL. *Anaphylaxis in the obstetric patient: analysis of a statewide hospital discharge database*. Ann Allergy Asthma Immunol 2010;104:55-9.
- 8 Chaudhuri K, Gonzales J, Jesurun CA, et al. *Anaphylactic shock in pregnancy: a case study and review of the literature*. Int J Obstet Anesth 2008;174:350-7.
- 9 Sheikh A, Alves B. *Age, sex, geographical and socioeconomic variations in admissions for anaphylaxis: analysis*

- of four years of English hospital data. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1571-6.
- ¹⁰ Camargo CA, Clark S, Kaplan MS, et al. *Regional differences in EpiPen prescriptions in the United States*. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:131-6.
- ¹¹ Simons FE, Peterson S, Black CD. *Epinephrine dispensing patterns for an out-of-hospital population: a novel approach to studying the epidemiology of anaphylaxis*. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:647-51.
- ¹² Neugut AJ, Ghakat AT, Miller RL. *Anaphylaxis in the United States: an investigation into its incidence*. *Arch Intern Med* 2001;161:15-21.
- ¹³ Kemp SF, Lockey RF, Wolf BL, et al. *Anaphylaxis: a review of 266 cases*. *Arch Intern Med* 1995;155:1749-54.
- ¹⁴ Perez C, Tejedor MA, Hoz A, et al. *Anaphylaxis: a descriptive study of 182 patients*. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:368-75.
- ¹⁵ Orfan NA, Stoloff RS, Harris KE, et al. *Idiopathic anaphylaxis: total experience with 225 patients*. *Allergy Proc* 1992;13:133-7.
- ¹⁶ Horan RF, Sheffer AL. *Exercise-induced anaphylaxis*. *Immunol Allergy Clin N Am* 1992;12:559-83.
- ¹⁷ Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, et al. *Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media: a report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media*. *Radiology* 1990;175:621-8.
- ¹⁸ Metcalfe DD. *Classification and diagnosis of mastocytosis: current status*. *J Invest Dermatol* 1991;96:2S-4.
- ¹⁹ Niedoszytko M, de Monchy J, van Doormaal JJ, et al. *Mastocytosis and insect venom allergy: diagnosis, safety and efficacy of venom immunotherapy*. *Allergy* 2009;64:1237-45.
- ²⁰ Muller U, Helbling A, Hunziker T, et al. *Mastocytosis and atopy: a study of 33 patients with urticaria pigmentosa*. *Allergy* 1990;45:597-603.
- ²¹ Brockow K, Akin C, Huber M, et al. *Assessment of the extent of cutaneous involvement in children and adults with mastocytosis: relationship to symptomatology, tryptase levels, and bone marrow pathology*. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:508-16.
- ²² Ludolph-Hauser D, Rueff F, Fries C, et al. *Constitutively raised serum concentrations of mast-cell tryptase and severe anaphylactic reactions to Hymenoptera stings*. *Lancet* 2001;357:361-2.
- ²³ Haeberli G, Bronnimann M, Hunziker T, et al. *Elevated basal serum tryptase and hymenoptera venom allergy: relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy*. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1216-20.
- ²⁴ Oude Elberink JN, de Monchy JG, Kors JW, et al. *Fatal anaphylaxis after a yellow jacket sting, despite venom immunotherapy, in two patients with mastocytosis*. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(1Pt1):153-4.
- ²⁵ Pumphrey RS. *Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions*. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1144-50.
- ²⁶ Dodd NJ, Bond MG. *Fatal anaphylaxis in systemic mastocytosis*. *J Clin Pathol* 1979;32:31-4.
- ²⁷ Vaughan ST, Jones GN. *Systemic mastocytosis presenting as profound cardiovascular collapse during anaesthesia*. *Anaesthesia* 1998;53:804-7.
- ²⁸ Golitz LE, Weston WL, Lane AT. *Bullous mastocytosis: diffuse cutaneous mastocytosis with extensive blisters mimicking scalded skin syndrome or erythema multiforme*. *Pediatr Dermatol* 1984;1:288-94.
- ²⁹ Lucaya J, Perez-Candela V, Aso C, et al. *Mastocytosis with skeletal and gastrointestinal involvement in infancy. Two case reports and a review of the literature*. *Radiology* 1979;131:363-6.
- ³⁰ Murphy M, Walsh D, Drumm B, et al. *Bullous mastocytosis: a fatal outcome*. *Pediatr Dermatol* 1999;16:452-5.
- ³¹ Roberts LJd, Sweetman BJ, Lewis RA, et al. *Increased production of prostaglandin D2 in patients with systemic mastocytosis*. *N Engl J Med* 1980;303:1400-4.
- ³² Butterfield JH, Kao PC, Klee GC, et al. *Aspirin idiosyncrasy in systemic mast cell disease: a new look at mediator release during aspirin desensitization*. *Mayo Clin Proc* 1995;70:481-7.
- ³³ Sutter MC, Beaulieu G, Birt AR. *Histamine liberation by codeine and polymyxin B in urticaria pigmentosa*. *Arch Dermatol* 1962;86:217-21.
- ³⁴ Desborough JP, Taylor I, Hattersley A, et al. *Massive histamine release in a patient with systemic mastocytosis*. *Br J Anaesth* 1990;65:833-6.
- ³⁵ Bonadonna P, Perbellini O, Passalacqua G, et al. *Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to hymenoptera stings and raised serum tryptase*. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:680-6.
- ³⁶ Schwartz LB. *Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis*. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:451-63.
- ³⁷ Akin C, Soto D, Brittain E, et al. *Tryptase haplotype in mastocytosis: relationship to disease variant and diagnostic utility of total tryptase levels*. *Clin Immunol* 2007;123:268-71.
- ³⁸ Hauswirth AW, Escibano L, Prados A, et al. *CD203c is overexpressed on neoplastic mast cells in systemic mastocytosis and is upregulated upon IgE receptor cross-linking*. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2008;21:797-806.
- ³⁹ Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. *Fatalities due to anaphylactic reactions to foods*. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:191-3.
- ⁴⁰ Pumphrey R. *Anaphylaxis: can we tell who is at risk of a fatal reaction?* *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;44:285-90.
- ⁴¹ Simons FE. *Anaphylaxis: evidence-based long-term risk reduction in the community*. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:231-48.
- ⁴² Mueller UR. *Cardiovascular disease and anaphylaxis*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:337-41.
- ⁴³ Stumpf JL, Shehab N, Patel AC. *Safety of Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with insect venom allergies*. *Ann Pharmacother* 2006;40:699-703.

Gli allergeni dell'anafilassi

In base al modello patogenetico classico dell'anafilassi, la sensibilizzazione allergica sostiene un ruolo determinante: gli anticorpi IgE vengono sintetizzati in risposta a un allergene specifico, si fissano al loro recettore FcεRI sulla superficie di mastociti e basofili e un nuovo contatto tra allergene e IgE fissate al FcεRI induce degranulazione di queste cellule, rilascio di mediatori, alcuni preformati quali istamina, triptasi, etc. e altri di neosintesi quali i metaboliti dell'acido arachidonico derivante dai fosfolipidi di membrana¹. In realtà è noto da tempo che, oltre agli allergeni, una serie di altri agenti è in grado di indurre gli stessi fenomeni cellulari con un meccanismo non IgE-mediato. Il più recente documento di consenso sull'anafilassi sconsiglia di definire le reazioni a tali agenti come "anafilatoidi", unificando sotto il termine di anafilassi tutte le reazioni allergiche caratterizzate da esordio acuto, sintomatologia caratteristica e rischio di sopravvivenza². Peraltro, il termine anafilatoide viene tuttora spesso utilizzato non solo nella pratica ma anche nella letteratura scientifica.

Secondo gli studi epidemiologici che hanno permesso di valutare l'importanza relativa dei diversi allergeni in base al numero di casi stimati per anno quelli maggiormente responsabili di anafilassi sono: alimenti, farmaci, veleni di imenotteri e lattice³⁻⁶.

ALIMENTI

Gli alimenti più comunemente coinvolti sono i vegetali a guscio (con l'arachide prima causa assoluta di anafilassi negli Stati Uniti e di importanza crescente anche in Europa), i cereali, il latte, l'uovo, la soia, il pesce, i crostacei, ma anche la frutta e verdura sono non di rado coinvolte.

Gli allergeni responsabili sono generalmente proteine, la Tabella II riporta i vari alimenti responsabili e i relativi allergeni finora identificati che, dotati di funzione biologica per l'organismo originario, presentano determinate caratteristiche per agire come molecole allergeniche. È stato recentemente accertato che tutti gli allergeni sono compresi in poche famiglie di proteine con prevalente funzione biochimica di idrolisi di altre proteine, polisaccaridi e lipidi, di legame con l'actina, ioni metallici e lipidi, di immagazzinamento nutritivo e di componenti del citoscheletro⁷. Peraltro, nella Tabella II non sono compresi né gli allergeni di struttura labile, che non resistono alla digestione o alla cottura e che risultano quindi coinvolti in sintomi fugaci da contatto, come accade nella sindrome da allergia orale⁸, né gli allergeni per i quali c'è evidenza solo di capacità sensibilizzante e non di associazione a reazioni cliniche, quali le profiline e i CCD (cross-reactive carbohydrate determinants), il cui prototipo è la bromelina. La ricerca sugli allergeni degli alimenti non è ancora completata ed è probabile che debbano ancora essere identificate ulteriori molecole

responsabili. Per esempio, una recente segnalazione ha riportato due pazienti con anafilassi da pesca, positivi al prick by prick con l'alimento ma negativi al test in vitro con tutti gli allergeni ricombinanti di pesca, e in particolare a Pru p 3 (lipid transfer protein). Evidentemente in questi soggetti la reazione era causata da un allergene non ancora identificato⁹.

FARMACI

Per quanto riguarda gli antibiotici, i beta-lattamici sono la causa più comune di anafilassi IgE-mediata. Per il loro basso peso molecolare, essi divengono allergeni completi dopo aptenazione con proteine carrier. Gli agenti coinvolti nella reazioni sono penicilline, cefalosporine, carbapenemi e monobattami¹⁰⁻¹¹. Per la penicillina, la struttura di base è l'anello 6-amino penicillanico, che comprende un anello tetra-atomico e un anello penta-atomico tiazolidinico.

Le catene laterali si legano al gruppo amminico dell'anello tetra-atomico. L'aptenazione più comune è il penicilloile, denominato determinante maggiore. Gli altri determinanti vengono definiti minori ma in realtà sono quelli più coinvolti nelle reazioni gravi¹². Attualmente i farmaci che possono causare maggiormente reazioni anafilattiche, data l'utilizzazione ormai rara della penicillina, sono l'ampicillina e l'amoxicillina. Le reazioni a cefalosporine sono meno frequenti di quelle alle penicilline ma non sono rare, e risultano in aumento per il loro uso crescente¹³. I vari apteni e i determinanti non sono ancora ben definiti. Per quanto riguarda i carbapenemi e monobattami, essi sono raramente coinvolti e la cross-reattività con altri beta-lattamici è piuttosto trascurabile, essendo stimata per il primi in circa l'1%¹⁴. Tra gli altri antibiotici, reazioni con meccanismo IgE-mediato sono state riportate per chinolonici¹⁵, macrolidi¹⁶, tetracicline¹⁷, rifamicine¹⁸, vancomicina¹⁹, fosfomicina²⁰ e isoniazide²¹. Tuttavia, il meccanismo IgE-mediato con questi farmaci è da considerare raramente in causa (per alcuni di essi esistono solo segnalazioni isolate) ed è molto più frequente l'anafilassi da meccanismo sconosciuto.

Per quanto riguarda altre classi di farmaci, i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono una causa frequente di reazioni anafilattiche, che costituiscono il tipo 5 nell'attuale classificazione delle reazioni allergiche a FANS²². La patogenesi di tali reazioni non è ancora stata dimostrata con chiarezza, ma si ritiene che il loro meccanismo di azione, cioè l'inibizione dell'enzima ciclo-ossigenasi (COX) con blocco della produzione di prostaglandine infiammatorie, determinando una deviazione verso la via della lipo-ossigenasi con conseguente iperproduzione di leucotrieni, sia un elemento determinante in soggetti predisposti²³. La COX ha due isoforme, COX-1 e COX-2. Mentre si ritiene che l'effetto antinfiammatorio dei FANS sia mediato dall'inibizione di COX-2, si ipotizza che l'inibizione di COX-1 si assocerebbe agli eventi

Tab. II. Principali alimenti e allergeni responsabili di anafilassi.

Alimento	Allergene	Tipo di proteina
Arachide	Ara h 1	Vicilina (storage protein)
	Ara h 2	2S albumina (storage protein)
	Ara h 3	2S albumina (storage protein)
	Ara h 9	Lipid transfer protein
Cereali	Tri a 19	Omega-5 gliadine
	n.a.	Inibitori dell'alfa-amilasi
	Tri a 14	Lipid transfer protein
	Zea m 14	Lipid transfer protein
Soia	Gly m 1	Lipid transfer protein
Latte	Bos d 4	Alfa-lattoalbumina
	Bos d 5	Beta-lattoglobulina
	Bos d 8	Caseina
Uovo	Gal d 1	Ovomucoide
	Gal d 2	Ovoalbumina
	Gal d 3	Ovotransferrina
	Gal d 4	Lisozioma
Pesci	Gad c 1	Parvalbumina
	Cyp c 1	Parvalbumina
	Sal s 1	Parvalbumina
Crostei	Pen a 1	Tropomiosina
	Met e 1	Tropomiosina
Molluschi	Hel a 1	Tropomiosina
	Myt g 1	Tropomiosina
Noce	Jug r 1	2S albumina
	Jug r 2	Vicilina
Noce brasiliiana	Ber e 1	2S albumina
Nocciola	Cor a 8	Lipid transfer protein
Sesamo	Ses i 1	2S albumina
	Ses l 2	2S albumina
Senape	Bra j 1	2S albumina
	Sin a 1	2S albumina
Pesca	Pru p 3	Lipid transfer protein
Mela	Mal d 3	Lipid transfer protein
Pera	Pir c 3	Lipid transfer protein
Kiwi	Act c 1	Actinidina
	Act c 2	Proteina taumatino-simile
Pomodoro	Lyc e 3	Lipid transfer protein

avversi. Ciò ha condotto all'introduzione di farmaci inibitori selettivi della COX-2, che in effetti sono generalmente meglio tollerati dei FANS non selettivi. Tuttavia sono state descritte reazioni anafilattiche anche con tali farmaci, in particolare con celecoxib²⁴ e rofecoxib²⁵.

I farmaci utilizzati in anestesia generale sono causa piuttosto frequente di anafilassi intra-operatoria ed è stato stimato che in più del 50% delle reazioni il meccanismo sia IgE-mediato²⁶. Tra di essi i miorilassanti curarici sono gli agenti più spesso responsabili in rapporto al loro contenuto di ioni di ammonio quaternario che agiscono come determinanti anti-

genici in grado di legarsi a IgE specifiche²⁷. Altri farmaci frequentemente responsabili di reazioni anafilattiche sono succinilcolina e rocuronio, seguiti da atracurium, vecuronio, pancuronio, mivacurium e cisatracurium²⁸. Anche il barbiturico tiopentale induce anafilassi con meccanismi IgE-mediati o di altro tipo²⁹. Il propofol è coinvolto più raramente (si stima in circa il 2% dei casi intra-operatori) e può anch'esso provocare reazioni IgE-mediate o con meccanismi non immunologici³⁰. Reazioni durante anestesia generale possono verificarsi anche in conseguenza di esposizione a ossido di etilene, protamina (utilizzata per neutralizzare l'effetto dell'eparina) e plasma expander. Per l'ossido di etilene è stato dimostrato il meccanismo IgE-mediato³¹. Bisogna considerare che il numero di farmaci segnalati come causa di reazioni anafilattiche, a volte con un unico case report, è estremamente elevato e del resto nei foglietti illustrativi dei farmaci è quasi sempre riportata nelle controindicazioni "ipersensibilità al farmaco". Ciò richiede prudenza nella prescrizione e utilizzazione di farmaci nei soggetti con anamnesi positiva per anafilassi da farmaci e in particolare in quelli che hanno presentato reazioni ad agenti appartenenti a classi diverse tra loro. Tra questi, oltre ai farmaci già citati in precedenza, sono da segnalare antineoplastici (in particolare taxani, sali di platino e L-asparaginasi), allopurinolo e inibitori di pompa protonica.

LATTICE

Oggi il lattice è il materiale di partenza per la fabbricazione di una vasta gamma di dispositivi di vasto impiego in ambiente sanitario (Tab. III) e di oggetti di utilizzo pratico nelle attività quotidiane (Tab. IV).

Contestualmente alla diffusione dei manufatti in lattice, sono aumentate le segnalazioni di reazioni avverse ad essi, sino a farle ritenere un problema di sanità pubblica rapidamente emergente³².

Sino ad oggi sono stati identificati nel lattice più di 240 polipeptidi, dei quali circa 50 sono stati caratterizzati come allergeni³³⁻³⁵. Tra questi la International Union of Immunological Societies (IUIS) Allergen Nomenclature Sub-Committee nel febbraio 2006 ne ha individuati tredici caratterizzati dal punto di vista molecolare (Tab. V)³⁶.

Sembra che vi siano pattern di sensibilizzazione specifici a seconda dell'attività lavorativa e del tipo di manufatto con cui si viene in contatto, delle vie di sensibilizzazione e del substrato genetico.

Attualmente si stima che la prevalenza della sensibilizzazione al lattice nella popolazione generale adulta sia compresa fra 0,43% e 2,31%^{32,37}. La prevalenza aumenta in gruppi di soggetti considerati a rischio a causa della esposizione lavorativa al lattice: lavoratori addetti al ciclo produttivo dei manufatti, casalinghe, cuochi, parrucchieri, giardinieri, opera-

Tab. III. Presidi medico-chirurgici di lattice naturale.

Apparecchi ortodontici in gomma	Contenitori per liquidi infetti	Maschere per aerosolterapia/ossigenoterapia
Bende adesive elastiche	Copricapo e cuffie	Palloni (ad esempio tipo Ambu)
Borsa dell'acqua calda	Cuscinetti di elettrodi	Raccordi per deflussori
Borsa delle urine	Diaframmi	Rete elastica
Cannule per uso endovenoso	Dighe dentali	Sacche raccogli urina
Catetere fogarty disostruzione biliare	Dilatatore esofageo	Sensori
Catetere fogarty per embolectomia arteriosa	Dilatatore della cervice	Sfigmomanometri
Catetere prostatico	Dispositivi ortodontici	Sonde
Cateteri per clisteri di bario	Drenaggio aspirazione e sovra pubico	Sondino naso-gastrico
Cateteri urinari	Elastici di maschere per ossigeno	Succhiotti in gomma
Cateteri vescicali	Elastici per apparecchi dentali	Tappi dei flaconi dei farmaci
Cateteri venosi, arteriosi, epidurali	Emodializzatori	Tettarelle in gomma
Cerotti	Guanti	Tubi da flebo
Cerotto Albuplast	Intubatori endotracheali	Tubi endobronchiali
Circuiti di respiratori artificiali	Introduttore femorale	Tubi endotracheali
Circuiti dei ventilatori automatici	Laccio emostatico	Tubo di stetoscopi e fonendoscopi
Circuito anestesia	Lenzuola e cuscini in gomma	Tubi di ventilatore
Componenti di siringhe in gomma	Mantice di ventilatore	Unità respiratorie
Condom	Maschere per anestesia	Valvole di ago cannule per e.v.

Tab. IV. Principali prodotti di uso comune a base di lattice naturale.

Adesivi	Palloncini gonfiabili
Bocchettoni in gomma da nuoto	Palloni
Borsa dell'acqua calda	Pinne
Cuffie da bagno	Pneumatici
Diaframmi	Profilattici
Francobolli	Scarpe
Guanti	Succhiotti
Giocattoli in gomma	Supporti elastici delle calze
Gomme per cancellare	Tende di gomma per docce
Elastici di indumenti	Tessuti elastici
Impermeabili in gomma	Tettarelle dei biberon
Isolamenti per porte e finestre	Timbri
Muta da subacqueo	Timbri

tori sanitari³²⁻³⁸⁻⁴⁰. La maggior parte degli studi sulla prevalenza della sensibilizzazione al lattice focalizza l'attenzione sui pazienti con anomalie congenite, soprattutto portatori di spina bifida⁴¹⁻⁴². Il dato ricorrente e significativo che accomuna questi soggetti è l'elevata esposizione al lattice durante le frequenti procedure medico-chirurgiche a cui essi vengono sottoposti per la correzione di queste forme morbose. Il fattore di rischio principale per la sensibilizzazione al lattice è il frequente e prolungato contatto in ambito lavorativo ed extralavorativo. Oltre a questo va considerata la costituzione atopica che rappresenta un importante fattore predisponente³².

L'esposizione ai manufatti in lattice può provocare sia reazioni cui sottendono meccanismi di natura immunologica (I e IV tipo), sia reazioni di tipo irritativo³²⁻³⁴⁻⁴¹. L'ipersensibilità IgE-mediata (I tipo) può manifestarsi con diversi quadri clinici quali l'orticaria da contatto (OC), l'orticaria generalizzata, l'angioedema, la congiuntivite, la rinite, l'asma, fino allo shock anafilattico³².

L'anafilassi è la reazione da ipersensibilità più severa. Questa reazione può essere provocata da esposizione al lattice per via cutanea, mucosale, inalatoria, ma soprattutto per via parenterale. Il rischio è essenzialmente legato alla rapidità ed alla quantità di allergeni che entrano nell'organismo. Il contatto del lattice con mucose o sangue in soggetti sensibilizzati in corso di interventi chirurgici può essere responsabile di anafilassi. Il lattice causa più del 10% di tutte le reazioni anafilattiche intraoperatorie dovute comunemente al contatto con guanti, cateteri e tubi endotracheali⁴³.

Spesso la diagnosi eziologica dell'anafilassi intraoperatoria risulta difficile in quanto diversi agenti (lattice, antimicrobici, anestetici generali e miorilassanti) possono concorrere nel determinarla. Inoltre, sintomi e segni dell'allergia possono essere modificati dalla somministrazione di farmaci impiegati in corso di procedure anestesilogiche. Sono particolarmente a rischio i bambini, soprattutto quelli sottoposti a numerosi interventi chirurgici per spina bifida o anomalie dell'apparato urogenitale. L'anafilassi intraoperatoria da lattice si è rivelata mortale in alcuni casi sia negli USA che in Europa⁴⁴⁻⁴⁵.

Tab. V. Allergeni del lattice naturale.

Nome	Nome comune	Ruolo fisiologico attribuito
Hev b 1	Rubber elongation factor	Biosintesi della gomma
Hev b 2	Beta-1,3-glucanases	Proteine difensive
Hev b 3	Small rubber-particle protein	Biosintesi della gomma
Hev b 4	Microhelix component	Proteine difensive
Hev b 5	Acidic latex protein	?
Hev b 6.01	Prohevein, hevein preprotein	Proteine difensive
Hev b 6.02	Hevein	(coagulazione del lattice)
Hev b 6.03	Prohevein C-terminal domain	
Hev b 7.01	Patatin-like proteins	Proteine difensive;
Hev b 7.02		inibitore della biosintesi della gomma
Hev b 8	Latex profilin	Proteina strutturale
Hev b 9	Latex enolase	?
Hev b 10	Mn-superoxide dismutase	?
Hev b 11	Class I endochitinase	Proteine difensive
Hev b 12	Lipid transfer protein	Proteine difensive
Hev b 13	Latex lipase and esterase	Proteine difensive?

In letteratura sono riportati pochi casi di reazioni anafilattiche causate dal lattice presente in contenitori di preparazioni farmaceutiche, come ad esempio nei tappini multiperforabili di flaconi e fialoidi^{46 47}. In questo caso il lattice può essere trasportato passivamente, attraverso gli aghi delle siringhe. Le proteine idrosolubili possono anche contaminare direttamente il farmaco contenuto nei flaconi⁴⁶. Questo problema sembra destinato a scomparire, perché l'industria farmaceutica è sempre più orientata all'utilizzo di materiale sintetico privo di lattice.

Altro aspetto che merita una considerevole attenzione è quello concernente la cross-reattività tra lattice e alcuni frutti. Hev b 2 soprattutto⁴⁷, ma anche Hev b 5 e Hev b 7 sono cross-reattivi con una serie di alimenti vegetali, che possono anch'essi provocare reazioni anafilattiche nei soggetti sensibilizzati⁴⁸. Anche Hev b 8 è un allergene cross-reattivo ma è costituito dalla profilina, che conosciamo come molecola sensibilizzante ma non associata ad anafilassi.

La diagnosi di anafilassi da lattice risulta spesso problematica e, per questo, molte società scientifiche internazionali hanno messo a punto linee guida per definire i criteri clinici e laboratoristici per giungere ad una corretta diagnosi⁴⁹.

L'approccio diagnostico inizia da un'anamnesi attenta che deve evidenziare alcuni aspetti fondamentali della patologia da lattice: le modalità di esposizione, la sequenza dei sintomi, nonché il tempo di latenza tra l'esposizione e l'insorgenza delle manifestazioni cliniche. Si deve indagare anche su precedenti interventi chirurgici ed eventuali loro complicanze e sulla presenza di una storia familiare e/o personale (rinite, congiuntivite, asma) di atopia. La diagnosi di certezza si basa quindi su esami *in vivo* ed esami *in vitro*^{34 49}.

Una storia clinica di pregresse reazioni gravi impone un atteggiamento di massima cautela nell'iter diagnostico, procedendo in prima istanza con il dosaggio sierico delle IgE specifiche, valutando quindi, in relazione al titolo anticorpale riscontrato, la necessità di eseguire o meno i test cutanei, utilizzando estratti opportunamente diluiti. In alcuni casi, può essere utile l'identificazione della reattività ad alcuni specifici allergeni del lattice attraverso metodiche immunoenzimatiche che utilizzano allergeni ricombinanti.

I test di provocazione con il lattice (test d'uso con guanto di gomma, test di provocazione nasale, congiuntivale e bronchiale) sono utili per dimostrare la responsabilità del lattice nelle reazioni anafilattiche, soprattutto quando i risultati delle indagini *in vivo* (skin prick test) e/o *in vitro* (dosaggio IgE specifiche) non concordano con la storia clinica. Tuttavia, per l'elevato potenziale anafilattico degli allergeni del lattice, i test di provocazione per la diagnosi di anafilassi sono raramente usati nella pratica clinica.

La prevenzione dell'anafilassi da lattice si propone due obiettivi: il primo è quello di evitare l'insorgenza dell'allergia al lattice nella popolazione sana, sia in ambito professionale, sia extraprofessionale (prevenzione primaria); il secondo è quello di evitare che i soggetti sensibilizzati ed allergici vadano incontro a manifestazioni cliniche (prevenzione secondaria).

Ai fini di un'adeguata prevenzione primaria, un provvedimento efficace è stata la creazione di ambienti *latex-safe* ove trattare pazienti appartenenti a gruppi ad elevato rischio di sensibilizzazione in quanto sottoposti a numerosi interventi chirurgici (affetti da spina bifida, malformazioni urogenitali, ano imperforato, fistola tracheo-esofagea ed atresia esofagea, sindrome di VATER, portatori di *shunt* ventricolo-peritoneali). Questi ambienti sono organizzati in modo tale che gli

Tab. VI. Indicazioni e informazioni per i soggetti con anafilassi da lattice.

1. Evitare l'impiego lavorativo ed extralavorativo di guanti in lattice.
2. Evitare il contatto con manufatti in lattice quali: mezzi anticoncezionali (*condom*, diaframma), oggetti per l'infanzia (giocattoli, palloncini, succhiotti), equipaggiamenti sportivi (pinne, maschere sub, accessori per la vela, palle e palloni sportivi), arredi e manufatti di uso domestico (tende per la doccia, borsa dell'acqua calda, adesivi, francobolli, gomma per cancellare).
3. Assumere con cautela gli alimenti con dimostrata *cross*-reattività clinico-immunologica con il lattice (banana, kiwi, castagna, ecc.).
4. Eliminare dagli ambienti piante di *Ficus benjamina*.
5. Munirsi di una targhetta metallica da portare al collo in cui sia scritto: "Soggetto con allergia al lattice".
6. Portare con sé una confezione di adrenalina autoiniezzabile da utilizzare all'occorrenza.

operatori sanitari non utilizzino guanti in lattice e che tutti gli oggetti con cui il paziente possa avere contatto siano realizzati in materiale alternativo. La prevenzione secondaria (Tab. VI) dei pazienti con anafilassi da lattice vieta l'esposizione a qualsiasi manufatto in lattice. In caso di interventi chirurgici, di visite mediche (es.: visite odontoiatriche, ginecologiche) o di procedure diagnostiche e terapeutiche che richiedano l'uso di manufatti in lattice, per questi pazienti sarebbe opportuno avvalersi di percorsi e/o ambienti *latex-safe*.

L'unica terapia a cui oggi viene riconosciuta la capacità di influenzare la storia naturale delle malattie allergiche è sicuramente l'immunoterapia specifica^{50 51}. Tuttavia, l'introduzione estesa di questo trattamento per i soggetti con anafilassi da lattice è ancora limitata poiché non sono ancora stati risolti alcuni problemi a essa correlati: caratteristiche dell'estratto, via di somministrazione, durata del trattamento, grado di protezione rispetto alle allergie alimentari e ai sintomi respiratori, schemi terapeutici.

VELENO DI IMENOTTERI

Gli Imenotteri responsabili di reazioni anafilattiche IgE-mediate sono gli apidi (ape, bombo), i vespidi (vespe, calabroni) e, in varie regioni del mondo ma non in Italia, i formicidi. Il loro veleno contiene una serie di proteine ad attività enzimatica, biologicamente dotate di attività tossica e in particolare neurotossica e utilizzati dagli insetti a scopo difensivo o offensivo, che hanno le caratteristiche per agire come allergeni. Per il veleno di apidi, gli allergeni sono rappresentati da fosfolipasi A2, ialuronidasi, fosfatasi acida e melittina, per il veleno di vespidi da fosfolipasi A1, antigene 5 e ialuronidasi. Alcuni di questi antigeni sono cross-reattivi e giustificano la presenza di sensibilizzazione e di reazioni cliniche a più veleni: per i vespidi, fosfolipasi A1 e ialuronidasi sono responsabili di cross-reazioni tra specie diverse quali *Vespula*, *Vespa* o *Polistes*, mentre l'unico allergene cross-reattivo tra apidi e vespidi è la ialuronidasi⁵².

Quando in un paziente avviene una reazione anafilattica dopo la puntura di un imenottero, deve essere considerata la possibile presenza di mastocitosi, spesso misconosciuta ma sospettabile in base al dosaggio di triptasi, dato che il veleno di Imenotteri risulta

essere l'agente più comunemente responsabile di anafilassi (seguito da alimenti e farmaci) nei soggetti con questa patologia⁵³.

Gli imenotteri coinvolti in reazioni allergiche in Italia sono l'ape (*Apis mellifera*), la vespa comune (*Vespula species*), il polistino (*Polistes species*) e il calabrone (*Vespa crabro*), altri imenotteri responsabili con variabile importanza geografica sono i calabroni americani (*Dolichovespula maculata* e *Dolichovespula arenaria*), il bombo (*Bombus species*) e alcune formiche rosse (*Solenopsis invicta* e *Pogonomyrmex species*).

ALTRI AGENTI RESPONSABILI DI ANAFILASSI

Una serie molto ampia di agenti è in grado di indurre reazioni anafilattiche da degranulazione dei mastociti e dei basofili con meccanismi non immunologici e spesso ignoti

Mezzi di contrasto radiologico. I mezzi di contrasto coinvolti in reazioni anafilattiche comprendono sostanze iodate, generalmente usate in radiologia, quali: gadolinium e gadopentetato dimeglumina (utilizzate durante risonanza magnetica), fluorescina e verde indocianina (utilizzate in oftalmologia) e patent blu (usato nella linfoangiografia). I mezzi di contrasto iodato comprendono mezzi ionici e non ionici; questi ultimi sono stati introdotti negli anni ottanta e si sono associati a una riduzione delle reazioni⁵⁴. Si stima infatti che la frequenza di reazioni di tipo anafilattico sia lo 0,1-0,4% delle indagini radiologiche con i mezzi ionici rispetto allo 0,01-0,04% con i mezzi non ionici⁵⁵. La patogenesi delle reazioni viene solitamente attribuita al rilascio di mediatori dell'anafilassi per effetto diretto di tipo osmolare sulla membrana di basofili e mastociti. È stato peraltro ipotizzato che i mezzi non ionici possano formare, in rari soggetti, legami a ponte con le IgE adese alla superficie cellulare e quindi associarsi a reazioni più gravi⁵⁶.

Gli episodi di anafilassi da mezzi di contrasto per risonanza magnetica quali gadolinium e gadopentetato dimeglumina sembrano essere più frequenti in soggetti atopici e possono agire con meccanismo IgE-mediato⁵⁷. La fluorescina ha un'incidenza di anafilassi, gravata da alcuni eventi fatali, dello 0,2%, mentre le reazioni sono meno frequenti con verde indo cianina.

Reazioni anafilattiche gravi ma non fatali sono state segnalate con patent blu⁵⁸.

Altri triggers. Oltre ad ormoni, sieri eterologhi, enzimi, estratti allergenici, possono causare più di rado reazioni anafilattiche agenti non strettamente farmacologici quali etanolo, clorammina T e fattori fisici quali esposizione ad aria fredda o acqua fredda ed esercizio fisico (da solo o associato a un pasto)¹.

Anche in corso di somministrazione parenterale di Immunoglobuline in vena in pazienti con deficit di IgA possono verificarsi reazioni anafilattiche. Questi soggetti possono avere nel siero IgG anti-IgA. La trasfusione di sangue contenente IgA o di Immunoglobuline contenenti tracce di IgA può dar luogo a complessi immuni IgA-IgG anti-IgA con attivazione del complemento.

Per quanto riguarda gli additivi alimentari, essi sono una causa molto rara di anafilassi ma per qualcuno di essi sono disponibili report molto dettagliati con diagnosi di certezza e quindi devono essere presi in considerazione, soprattutto in caso di reazioni ad alimenti diversi, non correlati e senza riscontri diagnostici di allergia alimentare⁵⁹.

Tuttavia, a fronte del numero molto elevato di possibili agenti causali, in molti casi non è possibile identificare alcuna causa e l'anafilassi viene classificata come idiopatica.

Bibliografia

- 1 Simons FER. *Anaphylaxis*. J Allergy Clin Immunol 2008;121:S402-7.
- 2 Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RI, et al. *Second symposium on the definition and management of anaphylaxis. Summary report: Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium*. J Allergy Clin Immunol 117:391-97, 2006.
- 3 Pastorello EA, Rivolta F, Bianchi M, et al. *Incidence of anaphylaxis in the emergency department of a general Hospital in Milan*. J Chromatogr Biomed Sci Appl 2001;756:11-7.
- 4 Webb LM, Lieberman P. *Anaphylaxis: a review of 601 cases*. Ann Allergy Asthma Immunol 2006;97:39-43.
- 5 Lieberman P, Camargo CA, Bohlke K, et al. *Epidemiology of anaphylaxis: findings from the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group*. Ann Allergy Asthma Immunol 2006;97:596-602.
- 6 Asero R, Antonicelli L, Arena A, et al. *Causes of food-induced anaphylaxis in Italian adults: a multi-centre study*. Int Arch Allergy Immunol 2009;150:271-7.
- 7 Radauer C, Bublin M, Wagner S, et al. *Allergens are distributed into few protein families and possess a restricted number of biochemical functions*. J Allergy Clin Immunol 2008;121:847-52.
- 8 Pastorello EA, Incorvaia C, Pravettoni V, et al. *New allergens in fruits and vegetables*. Allergy 1998;53:48-51.
- 9 Maeda N, Inomata N, Morita A, et al. *Anaphylaxis due to peach with negative ImmunoCAP result to peach allergens, including rPru p 1, rPru p 3, and rPru p 4: a report of two cases*. Arerugi 2009;58:140-7.
- 10 Saxon A. *Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactams antibiotics*. Ann Int Med 1987;107:204-15.
- 11 Romano A, Mayorga C, Torres MJ, et al. *Immediate allergic reactions to cephalosporins: cross-reactivity and selective responses*. J Allergy Clin Immunol 2000;106:1177-83.
- 12 Gruchalla R. *Drug allergy*. J Allergy Clin Immunol 2003;111:S548-59.
- 13 Moreno E, Macias E, Davila I, et al. *Hypersensitivity reactions to cephalosporins*. Expert Opin Drug Saf 2008;7:295-304.
- 14 Frumin J, Gallagher JC. *Allergic cross-reactivity between penicillin, carbapenem, and monobactam antibiotics: what are the chances?* Ann Pharmacoter 2009;43:304-15.
- 15 Campi P, Pichler W. *Quinolone hypersensitivity*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2003;3:275-81.
- 16 Pasqual C, Crespo JF, Quirarte J, et al. *In vitro detection of specific IgE antibodies to erythromycin*. J Allergy Clin Immunol 1995;95:668-71.
- 17 Van Arsdel PP. *Drug allergy: an update*. Med Clin North Am 1981;61:1089-103.
- 18 Antonicelli L, Micucci C, Bilò MB, et al. *IgE-mediated reactions to rifaximin and rifamycin SV and cross-reactivity of rifamycins*. Allergy 2009;64:1232-3.
- 19 Knudsen JD, Pedersen M. *IgE-mediated reaction to vancomycin and teicoplanin after treatment with vancomycin*. Scand J Infect Dis 1992;24:395-6.
- 20 Rosales MJ, Vega F. *Anaphylactic shock due to fosfomycin*. Allergy 1998;33:200.
- 21 Fuiwara K, Saita T, Asai S, et al. *Isonicotinic acid hydrazide as an antigen*. J Allergy Clin Immunol 1987;80:582-5.
- 22 Stevenson DD, Sanchez-Borges M, Szczeklik A. *Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclo-oxygenase enzymes*. Ann Allergy Asthma Immunol 2001;87:1-4.
- 23 Szczeklik A. *Adverse reaction to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. Ann Allergy 1987;57:113-8.
- 24 Habki R, Vermeulen C, Bachmeyer C, et al. *Anaphylactic shock induced by celecoxib*. Ann Int Med 2001;135:355.
- 25 Schelleberg RR, Isserow SH. *Anaphylactoid reaction to a cyclo-oxygenase-2 inhibitor in a patient who had a reaction to a cyclo-oxygenase-1 inhibitor*. N Engl J Med 2001;345:1856.
- 26 Laxenaire MC. *Drugs and other agents involved in anaphylactic shock occurring during anaesthesia. A French multicenter epidemiological inquiry*. Ann Fr Anesth Reanim 1993;12:91-6.
- 27 Baldo BA, Fisher MM. *Substituted ammonium ions as allergic determinants in drug allergy*. Nature 1983;306:262-4.
- 28 Laxenaire MC, Mertes PM and Groupe d'Etudes des Reactions Anaphylactoides Peranesthesiques. *Anaphylaxis during anaesthesia. Results of a two-year survey in France*. Br J Anaesth 2001;87:549-58.
- 29 Baldo BA, Fisher MM, Harle DG. *Allergy to thiopentone*. Clin Rev Allergy 1991;9:295-308.
- 30 De Leon-Casasola OA, Weiss A, Lema MJ. *Anaphylaxis due to propofol*. Anesthesiology 1992;77:384-6.
- 31 Rumpf KW, Seubert A, Valentin R, et al. *Association of*

- ethylene-oxide induced IgE antibodies with symptoms in dialysis patients. *Lancet* 1985;1:385-7.
- ³² Nettis E, Micale G, Fanelli M, et al. *Atopy and risk factors for latex sensitization in a selected population*. *Allergy Asthma Proc* 2003;24:185-91.
 - ³³ Wagner S, Breiteneder H. *Hevea brasiliensis latex allergens: current panel and clinical relevance*. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;136:90-7.
 - ³⁴ Nettis E, Colanardi MC, Dambra PP, et al. *Flow cytometric basophil activation test: detection of CD63 expression as a useful aid to diagnosis of latex allergy*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:715-6.
 - ³⁵ Raulf-Heimsoth M, Rihs HP, Rozynek P, et al. *Quantitative analysis of immunoglobulin E reactivity profiles in patients allergic or sensitized to natural rubber latex (Hevea brasiliensis)*. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1657-67.
 - ³⁶ Allergen Nomenclature. *I.U.I.S. Allergen Nomenclature Sub-Committee*. Available from: <http://www.allergen.org>.
 - ³⁷ Saxon A, Ownby D, Huard T, et al. *Prevalence of IgE to natural rubber latex in unselected blood donors and performance characteristics of AlaSTAT testing*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:199.
 - ³⁸ Sri-akajunt N, Sadhra S, Jones M, et al. *Natural rubber latex aeroallergen exposure in rubber plantation workers and glove manufacturers in Thailand and health care workers in a UK hospital*. *Annals of Occupational Hygiene* 2000;44:79.
 - ³⁹ Kujala V. *A review of current literature on epidemiology of immediate glove irritation and latex allergy*. *Occup Med* 1999;49:3.
 - ⁴⁰ Carrillo T, Blanco C, Quiralte J, et al. *Prevalence of latex allergy among greenhouse workers*. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:699.
 - ⁴¹ Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini A, et al. *A discussion of natural rubber latex allergy with special reference to children: clinical consideration*. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2003;3:171-80.
 - ⁴² Pamier R, Oliver F, Raulf-Heimsoth M, et al. *Pattern of latex allergen recognition in children sensitized to natural rubber latex*. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:55-9.
 - ⁴³ Demaegd J, Soetens F, Herregods L. *Latex allergy: a challenge for anaesthetists*. *Acta Anaesth Belg* 2006;57:127-35.
 - ⁴⁴ Primeau MN, Adkinson NF Jr, Hamilton RG. *Natural rubber pharmaceutical vial closures release latex allergens that produce skin reactions*. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:958.
 - ⁴⁵ Vassallo SA, Thrston TA, Kim SH, et al. *Allergic reaction to latex from stopper of a medication*. *Anesth Analg* 1995;80:1057.
 - ⁴⁶ Towse A, O'Brien M, Frank TJ, et al. *Local reaction secondary to insulin injection*. *Diabetes Care* 1995;18:1195.
 - ⁴⁷ Barre A, Culerier R, Granier C, et al. *Mapping of IgE-binding epitopes of the major latex allergen Hev b 2 and the cross-reacting 1,3beta-glucanase fruit allergens as a molecular basis for the latex-fruit syndrome*. *Mol Immunol* 2009;46:1595-604.
 - ⁴⁸ Yagami T. *Allergies to cross-reactive plant proteins. Latex-fruit syndrome is comparable with pollen-food allergy syndrome*. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;128:271-9.
 - ⁴⁹ Cullinan P, Brown R, Field A, et al. *A position paper of the British Society of Allergy and Clinical Immunology*. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1484-99.
 - ⁵⁰ Cisterò Bahima A, Sastre J, Enrique E, et al. *Tolerance and effects of skin reactivity to latex of sublingual rush immunotherapy with a latex extract*. *J Invest Allergy Clin Immunol* 2004;14:17-25.
 - ⁵¹ Larche M. *Peptide immunotherapy for allergic diseases*. *Allergy* 2007;62:325-31.
 - ⁵² Pucci S, Arsieni A, Biale C, et al. *Diagnosi e terapia dell'ipersensibilità al veleno degli Imenotteri*. *Linee guida della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Clinica*. *It J Allergy Clin Immunol* 2005;15:139-61.
 - ⁵³ Brockow K, Jofer C, Behrendt H, et al. *Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients*. *Allergy* 2008;63:226-32.
 - ⁵⁴ Bettman MA, Heeren T, Greenfield A, et al. *Adverse events with radiographic contrast agents: result SC-VIR contrast agent registry*. *Radiology* 1997;203:611-20.
 - ⁵⁵ Caro JJ, Trindade E, McGregor M. *The risk of death and of severe non fatal reactions with high- vs. low-osmolality contrast media: a meta-analysis*. *Am J Roentgenol* 1991;156:825-32.
 - ⁵⁶ Stellato C, Adkinson F. *Pathophysiology of contrast media anaphylactoid reactions: new perspectives on an old problem*. *Allergy* 1998;53:1111-3.
 - ⁵⁷ Schiavino D, Murzilli F, Del Ninno B, et al. *Demonstration of an IgE-mediated immunological pathogenesis of a severe adverse reaction to gadopentetate dimeglumine*. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2003;13:140-2.
 - ⁵⁸ Bilò MB, Garritani MS. *Reazioni avverse ai mezzi di contrasto radiologici*. In *Reazioni allergiche e pseudoallergiche da farmaci*. Milano: Update International Edizioni 2004, pp. 279-304.
 - ⁵⁹ Randhava S, Bahna SL. *Hypersensitivity reactions to food additives*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:278-83.

Anafilassi "idiopatica"

L'anafilassi "idiopatica" viene definita da una evenienza clinica caratterizzata da ripetuti episodi acuti di anafilassi sistemica, in cui l'agente scatenante non è identificabile né anamnesticamente, né con le metodiche diagnostiche attualmente disponibili¹⁻³. Negli USA, la prevalenza è stimata a 33.000 casi in totale. Circa la metà dei pazienti con anafilassi idiopa-

tica risulta essere atopica e circa il 20% presenta una storia clinica di orticaria-angioedema⁴. La patogenesi dell'anafilassi idiopatica non è nota. I meccanismi ipotizzabili o prospettati sono numerosi e diversi. Possono essere operanti singolarmente o in diversa associazione tra loro. Non è da escludere l'intervento di reazioni anafilattiche in senso stretto (IgE-mediate), verso sostanze non note e non ancora caratterizzate, così come reazioni anafilattoidi (non IgE-

mediate). A parte queste, è stata prospettata anche: una attivazione incontrollata del rilascio di vari mediatori; una disregolazione di alcune citochine come gli *histamine-releasing factors* o gli *histamine-releasing inhibitory factors*; una attivazione autoimmune dei mastociti, cioè mediata da anticorpi anti-IgE; nonché un aumento incontrollato di mediatori bioattivi come i leucotrieni C4 e D4 e il PAF. Più recentemente è stata dimostrata anche una attivazione dei linfociti B e/o T⁵⁻⁸.

Alcune ricerche da noi condotte in merito a forme particolari di anafilassi consentono di prospettare l'intervento di meccanismi responsabili di una flogosi "neurogenica", sostenuta dalle tachichinine, in grado a loro volta di determinare una attivazione delle cellule Th₂⁹.

Ulteriori nostri dati, del tutto preliminari, sembrano assegnare un ruolo di non trascurabile importanza all'obesità e alle patologie ad essa correlate in misura più o meno evidente, quali, ad esempio, l'ipertensione, il dismetabolismo glucidico, l'aterosclerosi, attualmente considerata una patologia non più esclusivamente metabolica ma con notevoli implicazioni immunologiche, patologie queste, solo per citarne alcune, alla cui base un ruolo di sempre maggiore importanza vanno assumendo le adipochine¹⁰.

Non deve essere trascurata l'evenienza di una sindrome anafilattica da ipersensibilità indotta da secrezione endogena di progesterone nelle donne, che si estrinseca ciclicamente nel periodo premestruale¹¹.

L'anafilassi idiopatica viene classificata, in base al numero degli episodi, in una forma cosiddetta "frequente" (≥ 6 episodi/anno, oppure due crisi in un arco di due mesi) ed una forma "infrequente" (< 6 episodi/anno oppure due attacchi intervallati da più di due mesi). Gli intervalli tra gli episodi, estremamente variabili, possono presentare tempi che spaziano da poche ore fino ad oltre otto anni: in rari casi, infine, l'episodio è unico¹²⁻¹⁵.

Il quadro clinico è del tutto sovrapponibile a quello delle altre forme di anafilassi: è dominato dall'orticaria e dall'angioedema, ma può includere ipotensione, sincope, broncospasmo e sintomi gastrointestinali.

Anche in corso di anafilassi idiopatica possono verificarsi eventi fatali, ma questi sono più rari¹⁶.

La diagnosi di anafilassi idiopatica è di esclusione¹⁷. L'anamnesi, condotta con particolare cura, deve escludere reazione ad alimenti, allergeni inalanti, farmaci, anestetici generali, mezzi di contrasto e veleni di imenotteri. Occorre escludere inoltre l'anafilassi da esercizio fisico, associata o meno all'assunzione di cibo¹⁸.

Da un punto di vista diagnostico, un utile supporto potrebbe derivare dal dosaggio della triptasi sierica e a livello urinario dell'acido 5-idrossindolacetico, della metilistamina e delle catecolamine¹⁹.

Va precisato che alcune condizioni cliniche, quali, l'angioedema ereditario e acquisito, le sindromi da carcinoide, il feocromocitoma e la mastocitosi, possono esordire con un quadro clinico simile all'anafilassi.

In particolare per escludere una mastocitosi sistemica può essere utile il dosaggio della triptasi sierica in assenza di manifestazioni anafilattiche, che risulta nella norma, mentre in corso di mastocitosi anche nel periodo asintomatico può risultare aumentato. Anche la valutazione del rapporto beta triptasi/triptasi totale nella mastocitosi sistemica è maggiore di 20, mentre nell'anafilassi idiopatica il rapporto è uguale o inferiore a 10¹⁹.

La terapia dell'anafilassi idiopatica non si discosta dalle altre forme di anafilassi²⁰. In particolare si deve sottolineare che, trattandosi di una forma potenzialmente letale, la prevenzione assume un ruolo cruciale nelle forme di anafilassi idiopatica di tipo frequente. Quella idiopatica è l'unica forma di anafilassi in cui è definitivamente dimostrata l'utilità della terapia preventiva e l'efficacia dei cortisonici nella prevenzione secondaria della stessa. La prevenzione dell'anafilassi idiopatica frequente va attuata somministrando 50-60 mg/die di prednisone per os per una settimana, passando progressivamente a 50 mg a giorni alterni. La dose viene quindi ridotta di 5-10 mg al mese fino alla sospensione completa se la reazione non si ripresenta. La remissione si considera raggiunta se il paziente non accusa più sintomi dopo un anno dalla sospensione del prednisone. La prevenzione di nuovi episodi di anafilassi può essere mantenuta con dosaggi di 5-15 mg di prednisone a giorni alterni. In una piccola percentuale di casi (circa il 2-3%), definiti come casi di "anafilassi idiopatica maligna" o steroide-dipendente, per prevenire le reazioni sono necessarie alte dosi di prednisone (60-90 mg a giorni alterni)²⁰.

La terapia della fase acuta dell'anafilassi idiopatica è del tutto sovrapponibile a quella delle altre reazioni anafilattiche: in questi casi il soggetto deve essere istruito all'uso di adrenalina per auto-somministrazione, che dovrà avere sempre con sé prudenzialmente almeno fino a cinque anni dopo l'ultima reazione anafilattica²¹.

Bibliografia

- 1 Ring J, Darsow U. *Idiopathic anaphylaxis*. Curr Allergy Asthma Rep 2002;2:40-5.
- 2 Greenberger PA. *Idiopathic anaphylaxis*. Immunol Allergy Clin North Am 2007;27:273-93, vii-viii.
- 3 Janwitayanujit S. *Anaphylaxis*. J Med Assoc Thai 2007;90:195-200.
- 4 Webb LM, Lieberman P. *Anaphylaxis: a review of 601 cases*. Ann Allergy Asthma Immunol 2006;97:39-43.
- 5 Lenchner K, Grammer LC. *A current review of idiopathic anaphylaxis*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2003;3:305-11.
- 6 Moneret-Vautrin DA. *Idiopathic anaphylaxis*. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2004;36:13-9.
- 7 Comment in: Ann Allergy Asthma Immunol 2006;97:3.
- 8 Grammer L, Shaughnessy M, Harris K, et al. *Lymphocyte subsets and activation markers in patients with acute epi-*

- sodes of idiopathic anaphylaxis*. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;85:368-71.
- ⁹ Bruno G, Paroli M. *Neuroflogosi in Medicina Interna*. In: Teodori U, ed. *Trattato di Medicina Interna*. VII Ed. Roma: SEU 2004, pp. 3051-9.
- ¹⁰ Pompilio L, Curreli I, Caroselli C, et al. *Adiponectina sierica nella sindrome orticaria-angioedema cronica associata a obesità*. In: *Atti Congresso interannuale SIAIC*. Perugia 2010, p. 280.
- ¹¹ Lockey RF. http://www.worldallergy.org/professional/allergic_diseases_center/anaphylaxis/anaphylaxisynopsis.php. 2010.
- ¹² Patterson R, Harris KE. *Idiopathic anaphylaxis*. Allergy Asthma Proc 1999;20:311-5.
- ¹³ Lieberman P, Taylor WW Jr. *Recurrent idiopathic anaphylaxis*. Arch Intern Med 1979;139:1032-4.
- ¹⁴ Wiggins CA, Dykewicz MS, Patterson R. *Idiopathic anaphylaxis: classification, evaluation, and treatment of 123 patients*. J Allergy Clin Immunol 1988;82:849-55.
- ¹⁵ Yang MS, Lee SH, Kim TW, et al. *Epidemiologic and clinical features of anaphylaxis in Korea*. Ann Allergy Asthma Immunol 2008;100:31-6.
- ¹⁶ Krasnick J, Patterson R, Meyers G. *A fatality from idiopathic anaphylaxis*. Ann Allergy Asthma Immunol 1996;76:376-9.
- ¹⁷ Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. *The diagnosis and management of anaphylaxis: An updated practice parameter*. J Allergy Clin Immunol 2005;115(3 Suppl 2):S483-523.
- ¹⁸ Stricker WE, Anorve-Lopez E, Reed CD. *Food skin testing in patients with idiopathic anaphylaxis*. J Allergy Clin Immunol 1986;77:516-9.
- ¹⁹ Schwartz LB, Irani AM. *Serum tryptase in the laboratory diagnosis of systemic mastocytosis*. Hematol Oncol Clin North Am 2000;14:641-57.
- ²⁰ Fisher M. *Treatment of acute anaphylaxis*. BMJ 1995;331:731-3.
- ²¹ Sheikh A, Shehata YA, Brown SGA, et al. *Adrenaline for the treatment of anaphylaxis: cochrane systematic review*. Allergy 2009;64:204-12.

Anafilassi indotta da esercizio fisico

Per la sua importanza nella induzione delle reazioni anafilattiche e per la sua crescente incidenza l'anafilassi indotta da esercizio fisico, viene trattata più ampiamente.

Il primo caso di anafilassi da esercizio fisico (*Exercise-Induced Anaphylaxis - EIA*) fu descritto nel 1970¹. Successivamente la sindrome venne caratterizzata in una casistica di 16 atleti con storia clinica di ripetute reazioni dopo l'attività sportiva².

La diffusione della EIA è comune a tutto il mondo³. Il rapporto tra femmine e maschi è approssimativamente compreso tra 2 e 2,5^{4,5}. la sindrome è più frequente nei giovani e preadolescenti. In una casistica di studenti giapponesi è stata rilevata una prevalenza di EIA dello 0,03: senza differenza tra i due sessi⁶. Per quanto riguarda la patogenesi, gli studi istochimici hanno documentato un rilascio di mediatori mastocitari alla base delle manifestazioni cliniche dell'EIA, suggerendo che i mastociti siano le cellule cardine nella patogenesi della sindrome. I mastociti inoltre presentano diverse alterazioni morfologiche: perdita di densità dei granuli, diminuzione del numero di granuli per cellula, fusione delle membrane dei granuli fra di loro e con la membrana dei mastociti^{7,8}. Dopo test da esercizio fisico (corsa per 10 minuti) è stata dimostrata nei pazienti una significativa elevazione dei livelli di istamina⁹. Analogamente sono stati riscontrati elevati livelli di triptasi sierica post-esercizio¹⁰.

In questa sindrome, i sintomi possono insorgere in qualsiasi momento dell'esercizio fisico ed occasionalmente al termine di esso³. Essi consistono in prurito, senso di calore, astenia seguiti dalla comparsa di un'orticaria generalizzata (di solito con pomfi di

10-15 mm di larghezza o più grandi) che costituisce il marker della sindrome. All'orticaria diffusa si associano, con la prosecuzione dell'esercizio, la progressione verso sintomi più severi, quali: angioedema del volto e/o delle estremità (spesso delle mani), sintomi gastrointestinali (nausea, vomito, crampi intestinali), chiusura delle alte vie respiratorie e collasso. Il broncospasmo è descritto in alcune casistiche, ma è meno frequente rispetto all'anafilassi da altre cause². Gli attacchi durano dai 30 minuti alle 4 ore e sono spesso seguiti da una cefalea persistente (fino a 72 ore)^{2,6}.

Uno studio epidemiologico del 1989⁵ su 199 pazienti affetti da anafilassi da esercizio fisico ha evidenziato i sintomi (Tab. VII) e le attività fisiche più frequentemente correlate all'insorgenza di EIA (Tab. VIII). Al primo posto risulta il jogging seguito dalla ginnastica aerobica e dalla marcia, tali frequenze sono comunque influenzate dalle abitudini di esercizio fisico della popolazione nei vari paesi considerati.

Per quanto concerne la frequenza, gli episodi di EIA possono variare molto in termini di frequenza, la maggior parte dei pazienti pratica regolarmente attività fisica, ma manifesta EIA solo in particolari occasioni. Si possono avere soggetti che hanno uno o due attacchi nell'arco di diversi anni e solo con la presenza di fattori scatenanti associati.

Il principale fattore scatenante è la concomitanza di assunzione di particolari alimenti che configura il quadro clinico di FDEIA che verrà trattato nel prossimo capitolo. Altri fattori scatenanti sono:

- farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)^{5,11-14};
- bevande alcoliche⁶;
- fase premenstruale od ovulatoria del ciclo mestruale nelle donne^{5,15};
- condizioni di temperature estreme (alte o basse)⁶;

Tab. VII. Sintomi Clinici (%) in 199 soggetti affetti da EIA⁵.

Prurito	92
Orticaria	83
Angioedema	78
Eritema	75
Sudorazione Profusa	43
Sincope	32
Cefalea	30
Sintomi gastrointestinali	30

Tab. VIII. Attività fisiche (%) correlate all'insorgenza di EIA.

Jogging	69
Aerobica	35
Marcia	30
Ballo	24
Tennis	21
Ciclismo	19
Nuoto	15
Sci di fondo	5
Sci di discesa	4

- stagione di pollinazione nei pazienti sensibilizzati ai pollini⁶.

Tipicamente l'esposizione al fattore scatenante precede l'esercizio fisico.

DIAGNOSI

La diagnosi di EIA è posta sulla base di una precisa anamnesi clinica ed è caratterizzata da:

- sintomi compatibili con la diagnosi di anafilassi (vedi capitoli precedenti) insorti durante o subito dopo un esercizio fisico;
- nessuna altra diagnosi compatibile con il quadro clinico (vedi capitolo "Diagnosi differenziale").

Gli esami da eseguire sono essenzialmente:

- ricerca delle IgE specifiche per allergeni ambientali ed inalanti mediante skin prick test e/o dosaggio in vitro;
- test da esercizio fisico che in caso di positività conferma la diagnosi. Non esistono protocolli standardizzati per la prova da sforzo per EIA. In caso di negatività del test non si può escludere la diagnosi, in quanto potrebbero essere assenti eventuali co-fattori scatenanti (vedi sopra).

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Orticaria colinergica. L'orticaria diffusa dopo attività fisica è presente anche in un'altra patologia: l'orticaria colinergica, ma l'anafilassi da esercizio si differenzia da essa per i seguenti criteri^{16 17}:

- sebbene l'esercizio fisico sia il fattore precipitante di tutte e due le sindromi, nell'EIA l'ansietà, la sudorazione e le docce calde non costituiscono un trigger sufficiente per l'insorgenza dell'anafilassi;

- i pomfi presenti nell'EIA sono più grandi (10-15 mm), mentre tipicamente nell'orticaria colinergica sono di piccole dimensioni (puntiformi);
- un aumento della temperatura corporea di più di 0,7° C (con immersione in acqua calda od uso di coperte ipertermiche) provoca rilascio istaminico, pomfi ed altri sintomi anafilattoidi nei pazienti con orticaria colinergica e non negli affetti da EIA.

Orticaria da freddo/anafilassi. L'orticaria da freddo può comportare un massiccio rilascio di mediatori tale da causare anafilassi che può essere erroneamente diagnosticata come EIA. Tuttavia gli ambienti freddi possono costituire un cofattore per alcuni pazienti affetti da EIA^{6 18 19}. Importante è l'anamnesi che dovrebbe rilevare se in altre occasioni il paziente ha accusato sintomi al di fuori dell'esposizione al freddo. Utile l'esecuzione del test del cubetto di ghiaccio per provare l'orticaria da freddo²⁰.

Asma da esercizio fisico. I pazienti asmatici tipicamente rispondono con broncospasmo all'esercizio fisico intenso, non vi è però in tali paziente né coinvolgimento della cute né collasso cardio-vascolare.

EIA Familiare. Sono stati descritti casi di anafilassi da esercizio fisico presenti in molti membri di alcune famiglie^{21 22}. In un lavoro clinico sono stati riportati 7 maschi di tre generazioni della stessa famiglia con disturbi cutanei e respiratori dopo esercizio fisico.

Mastocitosi sistemica. La mastocitosi sistemica provoca frequentemente sintomi di anafilassi in risposta a vari stimoli ivi compreso l'esercizio fisico²³. I pazienti con la mastocitosi sistemica hanno persistenti valori elevati di triptasi, che invece è elevata solo durante gli episodi anafilattici nei pazienti affetti da EIA, con ritorno a valori basali al risolversi della crisi¹⁰.

Malattie cardiovascolari. Le aritmie ed altre patologie cardiovascolari possono causare astenia improvvisa, dispnea e collasso durante l'attività fisica, non provocano però prurito, orticaria, angioedema od edema delle mucose respiratorie.

Reflusso associato ad esercizio fisico. Il reflusso laringofaringeo durante l'esercizio può simulare sintomi di EIA lievi, inclusi eritema flushing, fastidio in gola, tosse e senso di costrizione retrosternale, tuttavia non sono presenti prurito, orticaria, angioedema.

Anafilassi da esercizio correlata al cibo. L'anafilassi indotta da esercizio correlata al cibo (*Food-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis - FDEIA*) è stata anche chiamata "anafilassi postprandiale". L'associazione di alimenti ed esercizio fisico nel provocare sintomi di anafilassi fu riconosciuta per la prima volta nel 1979 in un paziente allergico ai crostacei⁴. Gli episodi sono scatenati dall'esercizio fisico svolto entro 2-3 ore dall'assunzione di alimenti. Tali attacchi non sono prevedibili e possono essere provocati da differenti livelli di sforzo fisico, preceduti dall'ingestione di un

alimento a cui il paziente spesso risulta sensibilizzato, cibo che senza il successivo sforzo non provoca reazioni. Per tale ragione spesso il paziente non collega la comparsa dei sintomi all'alimento. Non si conosce ancora con esattezza la reale incidenza di questa sindrome, ma essa pare essere in aumento, anche per la maggiore attività sportiva svolta al giorno d'oggi.

Una casistica giapponese su 76226 bambini ha rilevato, mediante questionario, una prevalenza della FDEIA dello 0,017% nelle scuole elementari e secondarie^{24,25}. Sono state descritte due forme di FDEIA: una *specific* correlata all'assunzione di cibi particolari, ed una *aspecifica* ad insorgenza dopo ingestione di qualsiasi alimento.

I pazienti affetti da FDEIA sono generalmente atopici, soffrono più frequentemente di asma bronchiale e possono riferire pregresse reazioni allergiche agli alimenti scatenanti. Questa sindrome pare essere più comune tra i 15 ed i 30 anni e nelle donne rispetto agli uomini 2/1. Il ciclo mestruale può influenzare lo sviluppo dei sintomi con maggiore frequenza dei disturbi nel periodo precedente alla mestruazione. Vi sono anche descrizioni di associazione con altri fattori come l'assunzione di acido acetilsalicilico e tempo caldo-umido. L'alimento specifico maggiormente correlato alla FDEIA è il grano ed in particolare la omega-5 gliadina, ma sono riportati casi con molti altri alimenti, come riportato nella Tabella IX.

Nella forma di FDEIA aspecifica la sindrome potrebbe essere indotta dalla distensione intestinale e addominale e da fattori associati alla digestione.

È stato suggerito che per indurre la FDEIA sia a volte necessaria la contemporanea introduzione di due alimenti o di un alimento ed un farmaco. La severità delle reazioni della FDEIA è molto variabile e non è legata al singolo alimento con un'ampia variabilità intra ed interindividuale.

Le attività fisiche scatenanti la sintomatologia sono analoghe a quelle della EIA (Tab. X).

Nella ricerca del cibo responsabile bisogna tener conto delle specifiche caratteristiche delle proteine contenute nei vari alimenti ed in particolare²⁸:

- quantità della proteina sensibilizzante contenuta nell'alimento scatenante;
- epitopi leganti le IgE;
- resistenza della proteina alla digestione;
- struttura degli allergeni;

Ciascuna di queste caratteristiche può essere potenziata od up-regolata durante l'esercizio fisico con perdita temporanea della tolleranza dell'individuo verso l'alimento. In effetti, rimane poco chiarito quale fattore o combinazione di fattori dell'esercizio porti alla perdita transitoria della tolleranza per il singolo alimento. Si può ipotizzare:

Aumentata attività enzimatica tissutale. La ricerca sulla malattia celiaca ha sottolineato l'importanza della transglutaminasi tissutale (tTG) localizzata sotto l'epitelio intestinale²⁹. Questo enzima è in grado di modificare i residui glutaminici specifici in allergeni del grano (specialmente omega-5 gliadina), provocando la formazione di grandi aggregati peptidici con intensa attività di legame sulle IgE. Durante l'esercizio, per la contrazione muscolare vi è una diffusa liberazione di IL6, IL1 β e TNF α . Si pensa che l'IL6 sia un potente attivatore della tTG che modifica le proteine e facilita pertanto il cross linking delle IgE con rilascio dei mediatori da parte dei mastociti tissutali.

Riconoscimento degli epitopi. Recentemente è stato dimostrato nell'allergia all'arachide che il riconoscimento degli epitopi può influenzare la severità delle reazioni cliniche³⁰. Il riconoscimento immunologico degli epitopi può essere facilitato dall'esercizio fisico.

Tab. IX. Alimenti associati con FDEIA²⁶.

Cereali:	grano (particolarmente l'allergene omega-5 gliadina), riso, grano saraceno, avena, orzo
Frutti di mare:	crostacei, molluschi
Semi:	senape, sesamo
Frutta secca:	arachidi, noci, nocciole
Latte di mucca	
Vegetali e frutta:	arancio, sedano, cipolla, uva, pomodoro
Alimenti contaminati con aeroallergeni:	acari, muffe di penicilli
Carne:	maiale, manzo, cinghiale
Varie:	vino, lumache, fagiolo rosso, funghi

Tab. X. Forme di esercizio/attività fisica associate a FDEIA²⁷.

Altamente aerobici	Passeggiate, corsa, ginnastica aerobica, ballo, nuoto, ciclismo, equitazione, tennis, calcio, sci da fondo e discesa, pallacanestro
Scarsamente aerobici	Giardinaggio, spalare neve, raccogliere foglie

Alterata permeabilità intestinale. La permeabilità intestinale aumenta durante l'esercizio fisico, pertanto le proteine allergeniche hanno un maggior accesso al sistema immune associato all'intestino³¹. È stata anche dimostrata una maggiore permeabilità intestinale nei bambini con allergia alimentare³².

ITER DIAGNOSTICO

La diagnosi si avvale dell'anamnesi, prove allergometriche, test di provocazione alimentare.

Anamnesi. Per la diagnosi della sindrome è necessaria una rigorosa raccolta della storia clinica (cfr. Tab. XI), in particolare deve essere stabilito se l'alimento era già stato assunto e tollerato in passato. Nei bambini la semplice normale attività fisica può scatenare la FDEIA. Bisogna porre attenzione agli snack e drink attualmente usati dagli sportivi (molti di essi possono contenere potenziali allergeni alimentari come mais, riso, grano, soia e concentrati di frutta).

Prove allergometriche. I test allergometrici comprendono test cutanei (prick test) e dosaggio delle IgE specifiche sieriche.

La batteria di prick test da eseguire dovrebbe essere estesa e comprendere, in assenza di una chiara storia clinica, un ampio pannello di inalanti ed alimenti ivi compresi condimenti quali sedano ed aglio e spezie come sesamo e senape³³.

Nell'impossibilità di eseguire i test cutanei o per confermarne l'esito è utile il dosaggio delle IgE specifiche sieriche. Gli allergeni sono gli stessi che si usano nei test cutanei, ma attualmente abbiamo anche a disposizione la ricerca delle singole componenti allergeniche per diversi alimenti. Possiamo dosare pertanto le IgE dirette verso i principali allergeni alimentari ricombinanti:

- *proteine PR-10*, es. Cor a1, Mal d1, Pru p1, Api g1, Pet c1, Ara h8, Gly m4;
- *LTP (lipid transfer protein)*, es Pru p3, Cor a8, Mal d3, Vit v1, Tri a14, Ory s 14, Zea m14, Arah 9;
- *Profiline*, es Cor a2, Mal d4, Pru p4, Ory s12, Tri a12, Api g4, Ara h5, Gly m3;
- *Storage protein*:
 - 2s albumine, es. Ara h2, Gly m2s, Ses i1, Sin a1, Jug n1, Fag e10;
 - vicillina like, es. Cor a11, Ara h1, Ses i3, Jug n2, Fag e19;
 - Legumina like, es. Cor a9, Ara h3, Ses i7, Sin a2, Jug r4, Fag e1.

Importante anche il dosaggio delle IgE specifiche per la frazione omega-5-gliadina (Tri a19) che abbiamo visto essere l'allergene che causa più frequentemente FDEIA (ricordiamo le varie sigle Tri: frumento, Cor: nocciola, Mal: mela, Ara: arachide, Gly: soia, Pru: pesca, Api: sedano, Vit: uva, Ory: riso, Ses: sesamo, Zea: mais, Sin: senape, Jug: noce, Fag: grano saraceno)

Test di provocazione alimentare. Sono essenziali nella diagnosi di FDEIA e comprendono¹⁴:

- diete di eliminazione-reintroduzione (con o senza esercizio associato);
- test di provocazione in aperto (open food exercise challenge, OFEC);
- test di provocazione in doppio cieco (double blind placebo control food exercise challenge DBPC-FEC).

Il DBPCFEC rimane il gold standard per la diagnosi, ma un OFEC negativo ci può aiutare ad escludere la sindrome. Il test ideale sarebbe ripetere l'esercizio nelle stesse condizioni in cui si era verificata la reazione.

La sensibilità e specificità del dosaggio dei mediatori mastocitari, istamina e triptasi è limitata anche quando

Tab. XI. Questionario per la diagnosi di FDEIA²⁶.

Domande	Significato
Descrizione dettagliata dei sintomi	Dovrebbero soddisfare i criteri di diagnosi di anafilassi
Timing della reazione dopo l'esposizione	La FDEIA insorge abitualmente entro 45 min dall'ingestione dell'alimento in causa, possibili intervalli sino a 2-3 ore
Via e dose di esposizione all'allergene	Anche se nell'anafilassi alimentare sono riferiti alcuni casi di reazioni ad insorgenza post-inalazione-contatto con l'alimento, nella FDEIA la via di scatenamento è solo quella di ingestione di quantità significative di allergene
Alla storia clinica è presente tolleranza all'alimento (e ai suoi allergeni crossreattivi)	Mentre nell'allergia alimentare è poco comune che i pazienti riferiscano una precedente tolleranza all'allergene, nella FDEIA, per definizione l'alimento è tollerato in assenza dell'esercizio fisico associato
Quali allergeni alimentari sono coinvolti?	Sebbene l'anamnesi dovrebbe concentrarsi sugli alimenti comuni (innanzitutto il grano) dovrebbero anche essere presi in considerazione allergeni alimentari più rari ed anche le spezie oltre alle eventuali combinazioni di vari alimenti.
Vi sono concomitanti fattori precipitanti?	L'asma, l'uso di farmaci quali vasodilatatori, ACE-inibitori, beta-bloccanti, salicilati, derivati della morfina e consumo di alcool.

si effettuano misurazioni ripetute, livelli elevati possono però aiutare ad escludere altri tipi di patologia es. cause cardiache³⁴. Elevati livelli sierici persistenti di triptasi possono indicare la presenza di patologie sistemiche come la mastocitosi.

PREVENZIONE

Le misure di prevenzione (Tab. XII) da attuare sono l'educazione del paziente e la profilassi farmacologica.

Educazione del paziente. Nella EIA, in molti casi il paziente ha manifestato solo uno o due episodi e abbiamo poche informazioni utili per redigere un piano di prevenzione. Per sicurezza è utile consigliare di evitare l'assunzione di qualsiasi alimento da 4 a 6 ore prima dell'esercizio fisico.

Se non si manifestano nuovi episodi di anafilassi il periodo di digiuno viene progressivamente ridotto fino all'abolizione. Nel caso di recidiva dei sintomi bisogna rivalutare la sensibilizzazione agli alimenti sospetti. Porre attenzione anche all'eventuale somministrazione di FANS nelle 24 ore precedenti. L'elevata umidità e la presenza di alte concentrazioni polliniche possono essere altri fattori da valutare e nel caso di pazienti sensibilizzati un'immunoterapia specifica potrebbe aiutare a ridurre la sensibilizzazione al polline in causa.

Nella FDEIA, i pazienti devono evitare l'assunzione dell'alimento scatenante per almeno 4-6 ore prima dell'esercizio fisico. La soluzione migliore è praticare l'attività sportiva al risveglio mattutino prima di aver fatto colazione. I pazienti che trovano maggiore difficoltà a seguire il digiuno prima dell'esercizio fisico sono quelli sensibilizzati ad alimenti ubiquitari come il grano. È meglio pertanto stilare, oltre alla lista degli alimenti vietati, anche un elenco dei cibi permessi. I pazienti che hanno sintomi anche con sforzi lievi, come passeggiate a passo svelto, dovrebbero astenersi in modo assoluto dall'assunzione dell'alimento sensibilizzante.

Profilassi farmacologica. I pazienti che evitano correttamente i fattori scatenanti non necessitano di profilassi farmacologica. La premedicazione con antistaminici non ha efficacia sicura e solo alcuni pazienti

riferiscono miglioramento dei sintomi con l'uso di anti H1². Gli antistaminici vanno somministrati 2 ore prima dell'esercizio fisico e la scelta dovrebbe cadere su molecole non sedative come cetirizina, levocetirizina, loratadina, desloratadina, rupatadina, ebastina e fexofenadina. Per altre molecole farmaceutiche come cortisonici orali, inibitori leucotrieni, omalizumab e cromoglicato di sodio³⁵ vi sono osservazioni isolate, per cui non è stata dimostrata una evidente utilità. Può essere efficace somministrare montelukast nei pazienti asmatici.

Terapia. Ai primi sintomi di stanchezza estrema, flushing e prurito l'esercizio deve essere subito interrotto. Il paziente deve sempre avere con sé l'adrenalina auto-iniettante, meglio se in formulazione doppia (TwinJect), da iniettare immediatamente per via intramuscolare nella zona anterolaterale della coscia se compaiono sintomi quali senso di svenimento e difficoltà respiratorie dopo la cessazione dell'esercizio fisico.

Prognosi. In letteratura sono state segnalati diversi decessi³⁹ da anafilassi da esercizio fisico: in due casi la patologia era associata ad asma bronchiale^{36 37}, un altro paziente era allergico alla carne di maiale ed aveva ballato durante un banchetto senza avere a disposizione l'adrenalina autoiniettabile³⁸, un caso complesso affetto da FDEIA aveva sviluppato una grave melena ed all'autopsia risultavano estese ulcerazioni ileali sospette per malattia infiammatoria cronica intestinale³⁹. Nonostante questi eventi fatali la maggior parte dei pazienti manifesta con il passare del tempo sempre meno episodi^{6 40}, verosimilmente per il pronto riconoscimento dei sintomi precoci, per le modifiche della propria attività fisica e per l'attenzione verso i cofattori scatenanti. Un'indagine mediante questionario su 279 pazienti affetti da EIA da più di 10 anni ha evidenziato una riduzione del numero degli episodi da 14,5 all'anno a 8,3. I comportamenti che avevano provocato questa riduzione erano: evitare l'esercizio in fase post-prandiale e dopo assunzione di farmaci antinfiammatori non steroidei¹³, in condizioni ambientali troppo calde o umide o fredde e durante la stagione pollinica nei pazienti sensibilizzati.

Tab. XII. Misure di prevenzione.

I pazienti affetti da anafilassi da esercizio fisico dovrebbero sempre praticare attività fisica sotto sorveglianza di istruttori o compagni addestrati all'eventuale uso di adrenalina autoiniettabile e con possibilità di chiamare i servizi di emergenza. Utile compiere esercizi di graduale riscaldamento prima dell'attività fisica⁶.
Come per altri tipi di anafilassi andrebbe evitata l'assunzione di beta bloccanti ed ACE inibitori.
La ripresa dell'attività fisica dopo un episodio di anafilassi dovrebbe essere sempre molto graduale partendo da livelli di esercizio fisico molto bassi ed evitando accuratamente tutti i possibili cofattori scatenanti.
Occorre dotare il paziente di un piano di emergenza-anafilassi individuale che riporti i principali segni e sintomi clinici con le istruzioni all'uso dell'adrenalina autoiniettabile.

Bibliografia

- ¹ Matthews KP, Pan PM. *Exercise-induced anaphylaxis*. Ann Intern Med 1970;72:241-9.
- ² Sheffer AL, Austen KF. *Exercise-induced anaphylaxis*. J Allergy Clin Immunol 1980;66:106.
- ³ Romano A, Di Fonso M, Giuffreda F, et al. *Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: clinical and laboratory findings in 54 subjects*. Int Arch Allergy Immunol 2001;125:264.
- ⁴ Maulitz RM, Pratt DS, Schocket AL. *Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish*. J Allergy Clin Immunol 1979;63:433.
- ⁵ Wade JP, Liang MH, Sheffer AL. *Exercise-induced anaphylaxis: epidemiologic observations*. Prog Clin Biol Res 1989;297:175.
- ⁶ Shadick NA, Liang MH, Partridge AJ, et al. *The natural history of exercise-induced anaphylaxis: survey results from a 10-year follow-up study*. J Allergy Clin Immunol 1999;104:123.
- ⁷ Sheffer AL, Austen KF. *Exercise-induced anaphylaxis*. J Allergy Clin Immunol 1984;73:699.
- ⁸ Kemp SF, Lockey RF. *Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms*. J Allergy Clin Immunol 2002;110:341-8.
- ⁹ Sheffer AL, Tong AK, Murphy GF, et al. *Exercise-induced anaphylaxis: a serious form of physical allergy associated with mast cell degranulation*. J Allergy Clin Immunol 1985;75:479.
- ¹⁰ Schwartz HJ. *Elevated serum tryptase in exercise-induced anaphylaxis*. J Allergy Clin Immunol 1995;95:917.
- ¹¹ Harada S, Horikawa T, Ashida M, et al. *Aspirin enhances the induction of type I allergic symptoms when combined with food and exercise in patients with food-dependent exercise-induced anaphylaxis*. Br J Dermatol 2001;145:336.
- ¹² Matsuo H, Morimoto K, Akaki T, et al. *Exercise and aspirin increase levels of circulating gliadin peptides in patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis*. Clin Exp Allergy 2005;435:461.
- ¹³ Fujii H, Kambe N, Fujisawa A, et al. *Food-dependent exercise-induced anaphylaxis induced by low dose aspirin therapy*. Allergol Int 2008;57:97.
- ¹⁴ Aihara M, Miyazawa M, Osuna H, et al. *Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: influence of concurrent aspirin administration on skin testing and provocation*. Br J Dermatol 2002;146:466.
- ¹⁵ Bito T, Kanda E, Tanaka M, et al. *Cows milk-dependent exercise-induced anaphylaxis under the condition of a premenstrual or ovulatory phase following skin sensitization*. Allergol Int 2008;57:437.
- ¹⁶ Kaplan AP, Natbony SF, Tawil AP, et al. *Exercise-induced anaphylaxis as a manifestation of cholinergic urticaria*. J Allergy Clin Immunol 1981;68:319.
- ¹⁷ Casale TB, Keahey TM, Kaliner M. *Exercise-induced anaphylactic syndromes. Insights into diagnostic and pathophysiologic features*. JAMA 1986;255:2049.
- ¹⁸ Morimoto K, Sanada S, Hara T, et al. *Two cases of food-dependent exercise-induced anaphylaxis difficult to evoke symptoms by provocation test*. Arerugi 2006;55:1433.
- ¹⁹ Ii M, Sayama K, Tohyama M, et al. *A case of cold-dependent exercise-induced anaphylaxis*. Br J Dermatol 2002;147:368.
- ²⁰ Wanderer AA, Hoffman HM. *The spectrum of acquired and familial cold-induced urticaria/urticaria-like syndromes*. Immunol Allergy Clin North Am 2004;24:259.
- ²¹ Grant JA, Farnam J, Lord RA, et al. *Familial exercise-induced anaphylaxis*. Ann Allergy 1985;54:35-8.
- ²² Longley S, Panush RS. *Familial exercise-induced anaphylaxis*. Ann Allergy 1987;58:257.
- ²³ Austen, KF. *Systemic mastocytosis*. N Engl J Med 1992;326:639-40.
- ²⁴ Aihara Y, Takahashi Y, Kotoyori T, et al. *Frequency of food-dependent, exercise-induced anaphylaxis in Japanese junior-high-school students*. J Allergy Clin Immunol 2001;108:1035.
- ²⁵ Beaudouin E, Renaudin JM, Morisset M, et al. *Food-dependent exercise-induced anaphylaxis-update and current data*. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2006;38:45.
- ²⁶ Du Toit G. *Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in childhood*. Pediatr Allergy Immunol 2007;18:455.
- ²⁷ Castells MC, Horan RF, Sheer AL. *Exercise-induced anaphylaxis*. Curr Allergy Asthma Rep 2003;3:15-21.
- ²⁸ Bannon GA. *What makes a food protein an allergen?* Curr Allergy Asthma Rep 2004;4:43-6.
- ²⁹ Palosuo K, Varjonen E, Kekki OM, et al. *Wheat omega-5 gliadin is a major allergen in children with immediate allergy to ingested wheat*. J Allergy Clin Immunol 2001;108:634-8.
- ³⁰ Shreer WG, Lencer DA, Bardina L, et al. *IgE and IgG4 epitope mapping by microarray immunoassay reveals the diversity of immune response to the peanut allergen, Ara h2*. J Allergy Clin Immunol 2005;116:893-9.
- ³¹ Hanakawa Y, Tohyama M, Shirakata Y, et al. *Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: a case related to the amount of food allergen ingested*. Br J Dermatol 1998;138:898-900.
- ³² Heyman M. *Gut barrier dysfunction in food allergy*. Eur J Gastroenterol Hepatol 2005;17:1279-85.
- ³³ Guinnee MT, Eloit C, Raard M, et al. *Exercise-induced anaphylaxis: useful screening of food sensitization*. Ann Allergy Asthma Immunol 1996;77:491-6.
- ³⁴ Golden DB. *Patterns of anaphylaxis: acute and late phase features of allergic reactions*. Novartis Found Symp 2004;257:101-10.
- ³⁵ Juji F, Suko M. *Effectiveness of disodium cromoglycate in food-dependent, exercise-induced anaphylaxis: a case report*. Ann Allergy 1994;72:452.
- ³⁶ Ausdenmoore RW. *Fatality in a teenager secondary to exercise-induced anaphylaxis*. Pediatr Asthma Allergy Immunol 1991;5:21.
- ³⁷ Flannagan LM, Wolf BC. *Sudden death associated with food and exercise*. J Forensic Sci 2004;49:543.
- ³⁸ Drouet M, Sabbah A, Le Sellin J, et al. *Fatal anaphylaxis after eating wild boar meat in a patient with pork-cat syndrome*. Allerg Immunol (Paris) 2001;33:163.
- ³⁹ Noma T, Yoshizawa I, Ogawa N, et al. *Fatal buckwheat dependent exercised-induced anaphylaxis*. Asian Pac J Allergy Immunol 2001;19:283.
- ⁴⁰ Kano H, Juji F, Shibuya N, et al. *Clinical courses of 18 cases with food-dependent exercise-induced anaphylaxis*. Arerugi 2000;49:472.

Iter diagnostico e terapia dell'anafilassi

La diagnosi di anafilassi comprende il corretto riconoscimento della patologia e la ricerca dell'agente responsabile. Per diagnosticare con precisione l'anafilassi è necessario soddisfare precisi criteri clinici, la Tabella XIII riporta quelli indicati dal recente documento internazionale di consenso sull'anafilassi¹.

Come si può notare, il primo criterio clinico prescinde dal sospetto o dal riconoscimento dell'allergene in causa ed è quindi fondamentale nelle reazioni anafilattiche d'esordio, mentre gli altri criteri si basano sulla combinazione tra sintomi e allergeni sospetti o noti.

Un aspetto critico può essere rappresentato dalla diagnosi di anafilassi in base a ipotensione isolata con esposizione ad allergene noto. I valori pressori devono corrispondere a precisi criteri clinici, evitando di classificare come anafilassi episodi lipotimici di altra natura che il paziente può attribuire ad esempio ad un alimento che ritiene a torto responsabile. È infatti noto il fenomeno della incongrua auto-percezione di allergia alimentare che riguarda fino al 33% della popolazione generale², mentre la sua reale prevalenza nel nostro Paese, in base a dati recenti, è di circa l'8%³.

La diagnosi clinica di anafilassi da parte dell'allergologo, che raramente si trova davanti al paziente con sintomi in atto se non in situazioni conseguenti a test di provocazione (farmaci, alimenti) o a reazioni all'immunoterapia specifica iniettiva, dipende quindi da una anamnesi estremamente accurata che dia il rilievo appropriato al tipo di sintomatologia riferita dal paziente, al tempo di insorgenza e ai dati ottenibili dalle cartelle mediche (rilievo di edema delle alte vie

respiratorie, di ipossiemia, misurazione dei valori pressori, terapia farmacologica, ecc.).

L'anamnesi consente inoltre il riconoscimento dell'agente responsabile quando è possibile evidenziare l'esistenza di un rapporto di causa-effetto, come avviene per l'anafilassi da farmaci, da mezzi di contrasto radiologico o da esercizio fisico. Quando l'agente responsabile è un allergene (reazione IgE-mediata), la diagnosi etiologia poggia sui consueti strumenti diagnostici dell'allergologia, quali cutireazioni, test *in vitro*, test di provocazione.

CUTIREAZIONI

Sono eseguibili per alimenti, per veleno di imenotteri, per i farmaci che causano reazioni con meccanismo IgE-mediato (soprattutto gli antibiotici beta-lattamici) e per lattice. Per gli alimenti possono essere eseguiti con estratti allergenici commerciali o con alimenti freschi con la tecnica del prick by prick⁴⁻⁶. Questi ultimi sono in grado di rivelare la sensibilizzazione ad allergeni labili, come per esempio le *pathogenesis-related protein* (analoghi dell'allergene maggiore di betulla Bet v 1) o le profiline, che non resistono alle procedure di preparazione degli estratti allergenici. Tuttavia, gli allergeni realmente in causa nell'anafilassi sono le proteine stabili, che comprendono gli allergeni maggiori del latte, dell'uovo, dei cereali, del pesce, dei crostacei, della frutta a guscio ma possono essere presenti anche negli alimenti vegetali freschi. In questo caso le molecole coinvolte sono soprattutto le *lipid transfer protein* e le 2S-albumine⁵.

Nella Tabella XIV, sono riportati i principali allergeni contenenti le profiline, le *pathogenesis-related protein* e le *lipid transfer protein*.

Tab. XIII. Criteri clinici per la diagnosi di anafilassi¹.

L'anafilassi è molto probabile quando viene soddisfatto uno dei tre seguenti criteri:

1. Esordio acuto (da pochi minuti a qualche ora) di segni e sintomi a carico di cute, mucose o entrambi (pomfi generalizzati, prurito, eritema, edema labiale e faringeo) con almeno uno dei seguenti:
 - a) compromissione respiratoria (dispnea, sibili, stridore, riduzione del PEF, ipossiemia);
 - b) ipotensione o sintomi a essa associati da disfunzione organica (collasso, sincope, incontinenza).
2. Due o più dei seguenti segni e sintomi che compaiono acutamente in seguito a un allergene probabilmente responsabile per quel paziente:
 - a) interessamento di cute e mucose;
 - b) compromissione respiratoria;
 - c) ipotensione o sintomi a essa associati da disfunzione organica;
 - d) sintomi gastrointestinali (vomito, algie addominali).
3. Ipotensione che insorge acutamente (da pochi minuti a qualche ora) dopo esposizione a un allergene noto al paziente:
 - a) nei bambini, abbassamento della pressione sistolica di almeno il 30% rispetto al valore correlato all'età;
 - b) negli adulti, pressione sistolica inferiore a 90 mmHg o abbassamento di almeno il 30% rispetto al valore consueto del paziente.

Tab. XIV. Allergeni molecolari.

Profiline: inattivate da calore, processazione industriale e proteolisi; solitamente responsabili di sindrome orale allergica.	
- Bet v 2	polline di betulla
- Art v 4	polline artemisia
- Api g 4	sedano
- Dau c 4	carota
- Pru p 4	pesca
- Mal d 4	mela
- Hev b 8	lattice
Possono essere valutate con SPT con Pho d 2 (palma)	
PR-10: parzialmente inattivate da calore, processazione industriale e proteolisi; solitamente responsabili di sindrome orale allergica (birch-fruit syndrome) o di sintomatologia sistemica solitamente non grave.	
- Bet v 1	polline di betulla
- Pru av 1	ciliegia
- Pru ar 1	albicocca
- Api g 1	sedano
- Pyr c 1	pera
Possono essere valutate con SPT con Mal d 1 (mela)	
LTP (lipid-transfer proteins o PR-14): resistenti a calore, processazione industriale e proteolisi; solitamente responsabili di sintomi sistemici, anche gravi.	
- Pru p 3	pesca
- Pru av 3	ciliegia
- Pru ar 3	albicocca
- Mal d 3	mela
- Hev b 2	lattice
- Art v 3	polline di artemisia
Possono essere valutate con SPT con Pru p 3 (pesca)	
Pesca, prugna, albicocca e ciliegia: contengono LTP pressoché identiche.	
Riso, grano, orzo, farro e mais: contengono LTP omologhe.	

L'aspetto critico delle cutireazioni con alimenti è rappresentato dalla specificità. Infatti questi test cutanei possono risultare positivi in percentuali superiori al 50% della popolazione generale⁷, indicando nella maggior parte una sensibilizzazione non espressa clinicamente.

Le cutireazioni con veleno di Imenotteri devono essere eseguite mediante test intradermico, dato che il solo prick test risulta positivo in una minoranza dei pazienti allergici⁸. La concentrazione di veleno da testare non deve superare 1 mcg/ml per evitare falsi positivi da effetto irritante. Le cutireazioni correttamente eseguite hanno un elevato profilo di sicurezza.

Anche le cutireazioni con antibiotici beta-lattamici devono essere eseguite con prick test e intradermoreazioni. Il materiale da utilizzare è rappresentato da PPL (benzilpenicilloil poli-L-lisina) e MDM (miscela di

determinanti minori), amoxicillina e ampicillina, e (se suggerito dall'anamnesi) cefalosporine, la sensibilità combinata è stata stimata nel 70% e la specificità nel 97%⁹. Le reazioni sistemiche ai test intradermici, soprattutto con amoxicillina, non sono rare^{9,10}, è quindi consigliabile che i test vengano eseguiti in ambiente protetto. Le cutireazioni sono effettuabili anche per una serie di altri farmaci (altre classi di antibiotici, anestetici generali, etc) con concentrazioni per test intradermico messe a punto per i singoli agenti¹¹.

Le cutireazioni con estratti di lattice possono essere eseguite mediante il solo prick test. Essendo state riportate non raramente delle reazioni avverse, anche se per la maggior parte di tipo lieve¹², è necessario attenersi sempre alle norme di sicurezza durante l'esecuzione dei test.

TEST IN VITRO

La misurazione di IgE specifiche per gli allergeni sospetti con tecniche di tipo RAST ha un significato analogo a quello dei test cutanei, ma presenta il vantaggio di una maggior sicurezza nel caso in le cutireazioni si associano a un possibile rischio di reazioni.

Per il veleno di Imenotteri il RAST classico è sempre risultato meno sensibile rispetto alle cutireazioni, ma il divario si è ridotto con i test di ultima generazione¹³. Anche per il lattice, le prestazioni diagnostiche sono soddisfacenti, con sensibilità che raggiunge il 91% e specificità fino al 97%¹⁴. I risultati sono meno validi per gli antibiotici beta-lattamici, con specificità elevata (superiore al 95%) ma sensibilità di poco superiore al 50%¹⁵, che rende quindi il test poco proponibile per la diagnosi, se non di esclusione.

Nell'allergia ad alimenti il dosaggio di IgE specifiche è stato proposto come test predittivo per la reattività clinica; in particolare sono stati individuati i livelli di IgE dotati di valore predittivo positivo superiore al 95% per alcuni degli alimenti più comunemente responsabili: i valori corrispondono a 15 kU/l per il latte, a 7 kU/l per l'uovo, a 14 kU/l per l'arachide e a 20 kU/l per il pesce¹⁶. Tale capacità può rendere superfluo eseguire i test di provocazione ed evitarne quindi i possibili rischi. I risultati originali sono stati ottenuti da studi effettuati su pazienti con sintomi cutanei, ma l'anafilassi può costituire il campo di applicazione ottimale per tale approccio diagnostico⁷.

Un test *in vitro* di recente introduzione è la misurazione dei marker di attivazione CD63 e CD203c presenti sulla superficie dei basofili, che ha fornito risultati incoraggianti con alimenti¹⁷, veleno di Imenotteri¹⁸ e farmaci¹⁹.

Anche la misurazione delle IgE specifiche verso epitopi allergenici ("component resolved diagnosis") con la tecnica del microarray sembra avere sviluppi promettenti, con particolare importanza per il riconoscimento della sensibilizzazione a molecole coinvolte nelle reazioni anafilattiche, quali le lipid transfer pro-

tein per i vegetali, le parvalbumine e la tropomiosina per gli allergeni animali²⁰.

TEST DI PROVOCAZIONE

Il test di provocazione ha in allergologia valore variabile nei diversi ambiti clinici. Nell'allergia alimentare il test di provocazione in doppio cieco contro placebo viene generalmente ritenuto il "gold standard", in grado di superare i limiti di prestazione diagnostiche di cutireazioni e test *in vitro* e le influenze psicologiche di un test in aperto¹⁶. Tuttavia, i rischi potenziali di una grave reazione ne limitano l'uso nei pazienti con storia clinica di anafilassi, nei quali è preferibile raggiungere la diagnosi con la combinazione dei dati anamnestici e dei risultati dei test diagnostici.

Nell'anafilassi da veleno di Imenotteri il test di provocazione è sconsigliato a scopo diagnostico non solo per la pericolosità ma anche per la bassa riproducibilità (soprattutto con veleno di Vespidi) dovuta alle quantità variabili di veleno erogate con punture diverse²¹.

Nell'allergia a farmaci il test di provocazione è a volte necessario per ottenere la diagnosi di certezza²², ma nei pazienti con pregressa anafilassi è preferibile individuare un farmaco alternativo mediante un test di tolleranza.

TERAPIA DI EMERGENZA

La terapia della reazione in atto può essere suddivisa in misure generali e interventi specifici. Provvedimento generale essenziale è la rapida valutazione clinica del paziente per stabilire la gravità e l'evoluzione della reazione. Secondo le linee guida del Resuscitation Council del Regno Unito la gestione dell'anafilassi deve basarsi sull'approccio ABCDE: A (Airway) sta per pervietà delle vie aeree, B (Breathing) per i parametri respiratori, C (Circulation) per i parametri cardiocircolatori, D (Disability) per i parametri neurologici ed E (Exposure) per quelli cutanei e mucosi (139). Una delle prime manovre da attuare è porre il paziente in posizione di Trendelenburg e incannulare una vena periferica con agocannula di calibro elevato (almeno 18 G) per poter iniziare una infusione rapida di liquidi isotonici o di plasma expander. La massiccia liberazione di istamina può infatti comportare una vasodilatazione tale da determinare la perdita di quasi il 50% della massa circolante nel giro di pochi minuti, con il rilievo clinico di uno shock ipovolemico. Il monitoraggio continuo della pressione arteriosa è essenziale²³.

Per quanto riguarda la terapia farmacologica, l'adrenalina è il farmaco cardine della reazione anafilattica e gli altri agenti comunemente utilizzati, quali steroidi e antistaminici, sono da considerarsi di seconda scelta in quanto il tempo di latenza per il loro effetto terapeutico è tale da non poter contrastare la rapidità degli effetti indotti dalla liberazione dei mediatori dell'anafilassi.

Vari studi²⁴⁻²⁸ hanno associato un ritardo nella somministrazione di adrenalina con un aumento delle complicanze e della mortalità in corso di anafilassi come pure a un aumento delle reazioni bifasiche²⁹. La reazione bifasica si presenta in un numero non molto elevato di tutte le reazioni anafilattiche ed è costituita dalla ricomparsa di sintomi e segni di anafilassi a distanza di 12-24 ore dalla reazione iniziale, dopo la sua risoluzione, con gravità anche maggiore. È quindi consigliabile trattenere in osservazione in ambiente medico per almeno 24 ore i soggetti che hanno presentato una reazione anafilattica o per lo meno, ove ciò non sia possibile, di informarli della necessità di ripresentarsi ai primi sintomi di ripresa della reazione³⁰.

Gli effetti dell'adrenalina sono essenzialmente quelli di inibire il rilascio dei mediatori da mastociti e basofili e di antagonizzare gli effetti dei mediatori stessi sugli organi bersaglio, che sono sia beta sia alfa-adrenergici con vasocostrizione pre-capillare, aumento della pressione sanguigna e diminuzione della permeabilità vasale, effetto inotropo e batmotropo positivo e broncodilatatore.

Gli effetti collaterali, associati ai rischi connessi all'uso di adrenalina, sono principalmente dovuti alla stimolazione adrenergica, con effetto pro-aritmogeno e effetto ipertensivo, e ad un maggior consumo di ossigeno da parte del miocardio per l'aumento della frequenza cardiaca e della forza contrattile del miocardio. Deve essere peraltro sottolineato che la reazione anafilattica nel suo progredire comporta un calo pressorio, che a sua volta condiziona un minor flusso coronarico e i conseguenti problemi cardiaci; inoltre nel 30% di pazienti affetti da angina instabile l'istamina funge da vasocostrittore, contrariamente a quello che è il suo effetto primario. Ci sono evidenze crescenti sul fatto che il cuore stesso costituisca un organo bersaglio dell'anafilassi^{31,32} e che le modificazioni elettrocardiografiche di ischemia o necrosi o le aritmie si verifichino anche senza somministrazione di adrenalina. In uno studio sui decessi da anafilassi avvenuti nel Regno Unito dal 1992 al 1998, solo tre decessi su 154 erano sicuramente stati determinati da un sovradosaggio di adrenalina³³.

Le dosi di adrenalina da utilizzare nell'anafilassi sono: 0,3-0,5 cc della soluzione 1:1000. Il dosaggio pediatrico è di 0,01 ml/kg fino ad un massimo di 0,3 ml della diluizione 1:1000. In caso di somministrazione per via endovenosa le dosi sono di 10-20 mcg/min fino alla dose di 0,75-1,5 mcg/kg, utilizzando la diluizione 1:10.000; si deve tenere presente che tale via di somministrazione è da riservare allo shock con ipotensione grave²⁴.

Anche se alcuni protocolli prevedono la somministrazione sottocutanea nell'anafilassi lieve, le più recenti evidenze cliniche dimostrerebbero come la via ottimale di somministrazione sia quella intramuscolare a livello del vasto laterale del quadricipite femorale^{34,35}.

Tale via permetterebbe una più rapida biodisponibilità del farmaco raggiungendo picchi plasmatici significativi in meno di cinque minuti nel 50% dei soggetti studiati. Sono in commercio autoiniettori di adrenalina stabilizzata a dosaggio pediatrico e per adulti. Il dosaggio pediatrico è tuttavia problematico per i soggetti tra 15 e 30 kg di peso; in questi casi bisogna valutare la gravità della reazione anafilattica presentata e la presenza o meno di asma³⁶.

Una recente revisione Cochrane ha concluso che attualmente non vi sono nuove raccomandazioni sull'uso di adrenalina nell'anafilassi e che la somministrazione intramuscolare deve essere considerata di prima scelta³⁷.

Per quanto riguarda gli altri farmaci, i corticosteroidi esplicano la loro azione inibendo le fosfolipasi di membrana e quindi la produzione di prostaglandine, leucotrieni e PAF; inoltre potenziano l'effetto dei beta₂-adrenergici. Sono necessarie da 1 a 4 ore, a seconda della molecola utilizzata, prima che il loro effetto sia evidente. La loro somministrazione sembra prevenire la reazione ritardata sia cutanea sia bronchiale e si correlerebbe a una minor incidenza o gravità dell'anafilassi bifasica^{38,39} sebbene questa possa verificarsi anche in pazienti trattati con steroidi^{40,41}. Gli steroidi in genere utilizzati sono idrocortisone, 500 mg e.v., o betametazone, 8-12 mg e.v. o metilprednisolone, 1 mg/kg e.v. o 50 mg per os, eventualmente ripetibili.

Gli antistaminici costituiscono un supporto alla terapia dell'anafilassi e richiedono la somministrazione sia di anti-H₁ sia di anti-H₂. Le raccomandazioni recenti consigliano di somministrare questi farmaci in associazione in quanto il blocco H₁ e H₂ sembra più efficace del solo blocco H₁ nel prevenire i sintomi dell'anafilassi in modelli sperimentali⁴². La via di somministrazione degli anti-H₁ può essere sia orale sia parenterale. Per quest'ultima è da preferirsi quella intramuscolare, in quanto la endovenosa, se attuata troppo rapidamente può dare origine a effetti collaterali che possono anche essere fraintesi come aggravamento della reazione anafilattica.

Una recente revisione Cochrane sugli antistaminici nell'anafilassi ha concluso che non vi sono evidenze né a favore né contro il loro uso⁴³.

La dopamina rappresenta un valido ausilio per sostenere la pressione e il circolo. La dose è di 5-15 mcg/kg/min; diluita in soluzione glucosata al 5%.

Il glucagone, che ha un effetto inotropo e cronotropo positivo e agisce attraverso una adenilciclasi senza utilizzo del recettore beta, è indicato nei pazienti in terapia con beta-bloccanti, nei quali l'adrenalina ha un minor efficacia, e pertanto sono necessarie dosi superiori per bypassare il beta-blocco, con conseguente aumento del rischio di effetti collaterali. Le dosi di glucagone nell'anafilassi sono: 1-5 mg e.v. come bolo iniziale, seguito da un'infusione di 5-15 mcg/min.

I beta₂-agonisti per via inalatoria sono da utilizzare qualora vi sia broncospasmo, e devono essere di tipo short acting, come per esempio salbutamolo.

Una serie di casi recenti ha suggerito un possibile ruolo terapeutico della vasopressina nella risoluzione dello shock anafilattico refrattario a tutte le terapie convenzionali⁴⁴.

Infine, per quanto concerne la terapia dell'anafilassi in gravidanza deve essere precisato che una tale evenienza è un evento piuttosto raro. In uno studio recente su un'ampia casistica, gli antibiotici beta-lattamici rappresentavano i trigger più comuni di anafilassi. La prevalenza era di 2,7 casi per 100.000 parti. In relazione alla gravità delle manifestazioni, una particolare attenzione deve essere posta all'impiego dell'adrenalina in gravidanza in quanto può favorire l'anossia fetale da vasocostrizione. In alternativa può essere utilizzata l'efedrina, alla dose di 25-50 mg e.v. (attività beta-adrenergica più selettiva e quindi un minor effetto di vasocostrizione uterina)⁴⁵.

KIT DI EMERGENZA PER IL PAZIENTE

Tutti i pazienti con precedenti di reazioni anafilattiche devono portare con sé farmaci di emergenza. Un kit di emergenza dovrebbe contenere:

- una dose adeguata di antistaminico orale a rapido assorbimento e un corticosteroide per os come per esempio prednisone 100 mg⁴⁶;
- glucocorticoidi per via parenterale (per esempio, fiale da 4 mg di betametazone), insieme ad alcune siringhe sterili;
- in aggiunta, in tutti i pazienti con storia di shock anafilattico è raccomandato l'uso dell'adrenalina, non solo da parte dei medici di Pronto Soccorso o che praticano ITS per via iniettiva, ma anche come auto-medicazione, dal momento che l'adrenalina è il farmaco di scelta per il trattamento delle reazioni anafilattiche (si veda il paragrafo precedente).

A tale scopo sono disponibili auto-iniettori pre-caricati con dosi di adrenalina secondo le normative nazionali e con aghi di diverso diametro, per uso sottocutaneo o intramuscolare⁴⁷. In Italia l'adrenalina autoiniettabile è disponibile come FAST JEKT® e FAST JEKT JUNIOR®, per l'uso pediatrico (peso inferiore ai 45 kg): il farmaco è contenuto in una penna e la dose iniettata (0,30 ml di soluzione) contiene, rispettivamente, 0,33 mg e 0,165 mg di adrenalina. Questi dispositivi sono più semplici da usare e più pratici rispetto alle fiale di adrenalina, ma contengono una sola dose; devono essere conservati a temperatura ambiente e al riparo da luce e da sorgenti di calore. È necessario controllarne periodicamente la scadenza (27 mesi per FAST JEKT® e 20 per FAST JEKT JUNIOR®) ed eventuali variazioni di colore o presenza di precipitati (attraverso la parte trasparente dell'etichetta) che ne controindicano l'uso.

Dal momento che l'autosomministrazione di adrenalina è una procedura potenzialmente salvavita, i pazienti o chi si occupa di bambini a rischio di anafilassi devono essere istruiti sulla sua corretta modalità di uso; infatti il maggior limite degli autoiniettori è proprio l'incapacità di molti pazienti di usarli correttamente e l'evenienza più frequente è la puntura accidentale alle mani, specialmente quando l'anafilassi è accompagnata da panico. È quindi fondamentale dedicare del tempo al paziente per assicurarsi che abbia compreso perfettamente come e quando usare l'autoiniettore e che ritardarne l'uso potrebbe essere fatale.

Bibliografia

- ¹ Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell R, et al. *Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report - Second National Institute of Allergy and Infectious Diseases/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium*. J Allergy Clin Immunol 2006;117:391-7.
- ² Sloan AE, Powers ME. *A perspective on popular perceptions of adverse reactions to foods*. J Allergy Clin Immunol 1986;78:127-33.
- ³ Asero R, Antonicelli L, Arena A, et al. *EpidemAAITO: features of food allergy in Italian adults attending allergy clinics. A multi-centre study*. Clin Exp Allergy 2009;39:547-55.
- ⁴ Wang J, Sampson HA. *Food anaphylaxis*. Clin Exp Allergy 2007;37:651-60.
- ⁵ Asero R, Ballmer-Weber BK, Beyer K, et al. *IgE-mediated food allergy diagnosis: current status and new perspectives*. Mol Nutr Food Res 2007;51:135-47.
- ⁶ Eigenmann PA, Beyer K, Wesley-Burks A, et al. *New visions for food allergy: an IPAC summary and future trends*. Pediatr Allergy Immunol 2008;19(Suppl 19):26-39.
- ⁷ Simons FER. *Anaphylaxis*. J Allergy Clin Immunol 2008;121:S402-7.
- ⁸ Pucci S, Arsieni A, Biale C, et al. *Diagnosi e terapia dell'ipersensibilità al veleno degli Imenotteri. Linee guida della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Clinica*. It J Allergy Clin Immunol 2005;15:139-61.
- ⁹ Torres MJ, Romano A, Mayorga C, et al. *Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing*. Allergy 2001;56:850-6.
- ¹⁰ Sullivan TJ, Wedner J, Shatz GS, et al. *Skin testing to detect penicillin allergy*. J Allergy Clin Immunol 1981;68:171-80.
- ¹¹ Gruchalla R. *Drug allergy*. J Allergy Clin Immunol 2003;111:S548-59.
- ¹² Hamilton RG, Adkinson NF. *Diagnosis of natural rubber latex allergy: multicenter latex skin testing efficacy study*. J Allergy Clin Immunol 1998;102:482-90.
- ¹³ Bilò BM, Rueff F, Mosbech H, et al., the EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *Diagnosis of Hymenoptera venom allergy*. Allergy 2005;60:1339-49.
- ¹⁴ Hamilton RG, Biagini RE, Krieg EF. *Diagnostic performance of FDA-cleared serological assays for natural rubber latex specific IgE antibodies*. J Allergy Clinical Immunol 1999;103:925-30.
- ¹⁵ Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, et al. *Clinical evaluation of Pharmacia CAP System, RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenilloyl in patients with penicillin allergy*. Allergy 2001;56:862-70.
- ¹⁶ Sicherer SH, Sampson HA. *Food allergy*. J Allergy Clin Immunol 2006;117:S470-5.
- ¹⁷ Moneret-Vautrin DA, Sainte-Laudy J, Kanny G, et al. *Human basophil activation measured by CD63 expression and LTC4 release in IgE-mediated food allergy*. Ann Allergy Asthma Immunol 1999;82:33-40.
- ¹⁸ Kleine-Tebbe J, Erdmann S, Knol EF, et al. *Diagnostic tests based on human basophils: potential, pitfalls and perspectives*. Int Arch Allergy Immunol 2006;141:79-90.
- ¹⁹ Abuaf N, Rostane H, Rajoely B, et al. *Comparison of two basophil activation marker CD63 and CD203c in the diagnosis of amoxicillin allergy*. Clin Exp Allergy 2008;38:921-8.
- ²⁰ Lin J, Bardina L, Shreffler WG. *Microarrayed allergen molecules for diagnostics of allergy*. Methods Mol Biol 2009;524:259-72.
- ²¹ Bilò MB, Brianzoni MF, Garritani MS, et al. *The sting challenge test in Hymenoptera venom allergy: pros and cons*. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2003;35:377-81.
- ²² Blanca M, Romano A, Torres MJ, et al. *Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams*. Allergy 2009;64:182-93.
- ²³ Burton C, Worth A. *UK Resuscitation Council guidelines on emergency treatment of anaphylactic reactions: a primary care perspective*. Prim Care Respir J 2008;17:60-1.
- ²⁴ Kemp SF, Lockey RF, Simons FER. *Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. A statement of the World Allergy Organization*. Allergy 2008;63:1061-70.
- ²⁵ Barnard JH. *Studies of 400 Hymenoptera sting deaths in the United States*. J Allergy Clin Immunol 1973;52:259-65.
- ²⁶ Pumphrey RS, Stanworth SJ. *The clinical spectrum of anaphylaxis in North-West England*. Clin Exp Allergy 1996;26:1364-70.
- ²⁷ Yunginger JW, Sweeney K, Sturmer WO. *Fatal food-induced anaphylaxis*. JAMA 1998;260:1450-2.
- ²⁸ Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. *Fatal and near fatal anaphylactic reactions to foods in children and adolescents*. N Engl J Med 1992;327:380-4.
- ²⁹ Ellis AK, Day JH. *Incidence and characteristics of biphasic anaphylaxis: a prospective evaluation of 103 patients*. Ann Allergy Asthma Immunol 2007;98:64-9.
- ³⁰ Ellis AK, Day JH. *Diagnosis and management of anaphylaxis*. CMAJ 2003;169:307-12.
- ³¹ Marone G, Bova M, Detoraki A, et al. *The human heart as a shock organ in anaphylaxis*. Novartis Found Symp 2004;257:133-49.
- ³² Brown SGA. *Cardiovascular aspects of anaphylaxis: implications for treatment and diagnosis*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005;5:359-64.
- ³³ Pumphrey RS. *Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions*. Clin Exp Allergy, 2000;30:1144-50.
- ³⁴ Simons FE, Roberts JR, Gu X, et al. *Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis*. J Allergy Clin Immunol 1998;101:33-7.
- ³⁵ Simons FE, Gu X, Simons KJ. *Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection*. J Allergy Clin Immunol 2001;108:871-3.

- ³⁶ Simons FE, Gu X, Silver NA. *EpiPen Jr versus EpiPen in young children weighing 15 to 30 kg at risk for anaphylaxis*. J Allergy Clin Immunol 2002;109:171-5.
- ³⁷ Sheikh A, Shehata A, Brown SGA, et al. *Adrenaline for treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review*. Allergy 2008;64:204-12.
- ³⁸ Sheffer AL. *Anaphylaxis*. J Allergy Clin Immunol 1985;7:227-33.
- ³⁹ Lockey RF, Bukantz SC. *Allergic emergencies*. Med Clin North Am 1974;58:147-56.
- ⁴⁰ Stark BJ, Sullivan TJ. *Biphasic and protracted anaphylaxis*. J Allergy Clin Immunol 1986;78:76-83.
- ⁴¹ Ellis AK, Day JH. *Biphasic anaphylaxis with unusually late onset second phase: a case report*. Can J Allergy Clin Immunol 1997;2:106-9.
- ⁴² Lieberman P. *The use of antihistamines in the prevention and treatment of anaphylaxis and anaphylactoid reactions*. J Allergy Clin Immunol 1990;86:684-6.
- ⁴³ Sheikh A, ten Broek V, Brown SGA, et al. *H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review*. Allergy 2007;62:830-7.
- ⁴⁴ Schummer C, Wirsing M, Schummer W. *The pivotal role of vasopressin in refractory anaphylactic shock*. Anesth Analg 2008;107:620-4.
- ⁴⁵ Mulla ZD, Ebrahim MS, Gonzalez JL. *Anaphylaxis in the obstetric patient: analysis of a statewide hospital discharge database*. Ann Allergy Asthma Immunol 2010;104:55-9.
- ⁴⁶ Muller U, Mosbech H, eds. *Emergency treatment of allergic reactions to Hymenoptera venoms*. Clin Exp Allergy 1991;21:281-8.
- ⁴⁷ Muller U, Mosbech H et al. *EAACI Position paper. Adrenaline for emergency kits*. Allergy 1995;50:783-7.

■ Indirizzi Autori

Katia Ansani:	k.ansani@asl.rieti.it
Guglielmo Bruno:	guglielmo.bruno@uniroma1.it
Agostino Cirillo:	agocirillo@virgilio.it
Alfredo De Nardo:	allergoimmunologia@ospedale.caserta.it
Cristoforo Incorvaia:	cristoforo.incorvaia@gmail.com
Gennaro Leone:	gennaro_leone2@virgilio.it
Franco Nebiolo:	fnebiolo@mauriziano.it
Eustachio Nettis:	e.nettis@allergy.uniba.it
Vincenzo Patella:	info@vincenzopatella.it
Luana Pompilio:	luanapompilio@hotmail.it
Stefano Pucci:	allergologia.asurzona8@sanitamarche.it
Paolo D. Raviolo:	allergynet@tin.it
Oliviero Rossi:	o.rossi@dm1.unifi.it