

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

LA GESTIONE DELLE VIE AEREE IN EMERGENZA NEL PAZIENTE PEDIATRICO

L'insufficienza respiratoria acuta e cronica
riacutizzata: classificazione ed il suo trattamento

Le patologie ostruttive laringotracheobronchiali: ruolo
diagnostico e terapeutico della broncoscopia

La corretta gestione della fase acuta della bronchiolite
e le "red flags" per il pediatra

Gestione dell'attacco acuto di asma in età pediatrica

Le reazioni allergiche da lievi a gravi: tipologie, cause
e trattamento dall'ambulatorio al pronto soccorso

Apparent Life-Threatening Events (ALTE):
aggiornamento delle linee guida

La fisioterapia respiratoria nel bambino in fase acuta:
tecniche ed indicazioni



INDICE

Editoriale

La gestione delle vie aeree in emergenza nel paziente pediatrico

Nicola Ullmann

L'insufficienza respiratoria acuta e cronica riacutizzata: classificazione ed il suo trattamento

Alessandro Onofri, Claudio Cherchi, Virginia Mirra, Nicola Ullmann, Martino Pavone, Renato Cutrera

Le patologie ostruttive laringotracheobronchiali: ruolo diagnostico e terapeutico della broncoscopia

Claudio Orlando, Fabio Antonelli, Maria Chiara Petagna, Fulvio Esposito

La corretta gestione della fase acuta della bronchiolite e le "red flags" per il pediatra

Raffaella Nenna, Laura Petrarca, Antonella Frassanito, Greta Di Mattia, Fabio Midulla

Gestione dell'attacco acuto di asma in età pediatrica

Luciana Indinnimeo

Le reazioni allergiche da lievi a gravi: tipologie, cause e trattamento dall'ambulatorio al pronto soccorso

Maria Papale, Chiara Franzonello, Giuseppe Fabio Parisi, Lucia Tardino, Salvatore Leonardi

Apparent Life-Threatening Events (ALTE): aggiornamento delle linee guida

Luana Nosetti, Massimo Agosti, Marianna Immacolata Petrosino, Alessandra Crisitina Niespolo, Marco Zaffanello

La fisioterapia respiratoria nel bambino in fase acuta: tecniche ed indicazioni

Irene Esposito, Luisa Negri, Laura Pilatone, Anna Berghelli, Antonella Grandis, Ileana Stella, Sheila Beux, Elisabetta Bignamini

Pneumologia Pediatria

Volume 18, n. 70 - giugno 2018

3

Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

4

Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)

Nicola Ullmann (Roma)

11

Segreteria Scientifica

Silvia Montella (Napoli)

Comitato Editoriale

Angelo Barbato (Padova)

Filippo Bernardi (Bologna)

Alfredo Boccaccino (Misurina)

Attilio L. Boner (Verona)

Mario Canciani (Udine)

Carlo Capristo (Napoli)

Fabio Cardinale (Bari)

Salvatore Cazzato (Bologna)

Renato Cutrera (Roma)

Fernando M. de Benedictis (Ancona)

Fulvio Esposito (Napoli)

Mario La Rosa (Catania)

Massimo Landi (Torino)

Gianluigi Marseglia (Pavia)

Fabio Midulla (Roma)

Luigi Nespoli (Varese)

Giorgio L. Piacentini (Verona)

Giovanni A. Rossi (Genova)

Giancarlo Tancredi (Roma)

Marcello Verini (Chieti)

19

25

33

41

49

Editore

Giannini Editore

Via Cisterna dell' Olio 6b

80134 Napoli

e-mail: editore@gianninisp.it

www.giannineditore.it

Coordinamento Editoriale

Center Comunicazioni e Congressi Srl

e-mail: info@centercongressi.com

Napoli

Realizzazione Editoriale e

Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli

SpA

Napoli

© Copyright 2018 by SIMRI

Finito di stampare nel mese di luglio 2018

Le reazioni allergiche da lievi a gravi: tipologie, cause e trattamento dall'ambulatorio al pronto soccorso

Mild to severe allergic reactions: types, causes and treatment from medical clinics to emergency room

Maria Papale, Chiara Franzonello, Giuseppe Fabio Parisi, Lucia Tardino, Salvatore Leonardi
UOC Broncopneumologia pediatrica e fibrosi cistica – Università degli Studi di Catania

Corrispondenza: Maria Papale email: mariellapap@yahoo.it

Riassunto: Le malattie allergiche tendono ad essere sempre più frequenti nella popolazione e comprendono diverse sfaccettature cliniche che vanno dall'asma alla rinite allergica, all'eczema, fino alle allergie alimentari.

L'allergia alimentare è una risposta immunitaria avversa agli alimenti.

Essa viene classificata in IgE-mediata e non IgE-mediata. La diagnosi di allergia alimentare dipende in gran parte dalla storia anamnestica, dai test per la sensibilizzazione e dal test di provocazione orale, che rappresenta il *gold standard*, ma l'uso emergente della diagnostica molecolare dei componenti sta migliorando l'accuratezza diagnostica.

Tutti i farmaci hanno il potenziale per causare effetti collaterali, noti anche come "reazioni avverse al farmaco", ma non tutti sono di natura allergica. Il sospetto clinico di una reazione allergica ai farmaci deriva dall'anamnesi, che deve considerare la possibilità di reazioni anche a basse dosi e il tempo trascorso tra l'assunzione di farmaci e le manifestazioni cliniche. L'anafilassi è una condizione allergica pericolosa per la vita.

I tre trigger più comuni per l'anafilassi sono cibo, farmaci e insetti. Tutti questi fattori scatenanti sono fonti di considerevole morbilità e mortalità.

Parole chiave: allergia alimentare, allergie ai farmaci, prevenzione, anafilassi

Summary: Allergy tends to be more common in children compared to adults, with asthma, allergic rhinitis, eczema and food allergy comprising a significant proportion of the workload doctors have to deal with in primary care and hospital pediatric departments. Food allergy is an adverse immune response to food allergens.

It can be classified into IgE-mediated and non-IgE-mediated allergy. Its diagnosis is largely reliant on medical history, sensitization tests, and oral food challenge, that represents the gold standard diagnostic test, but the emerging use of component-resolved techniques is improving diagnostic accuracy.

All drugs have the potential to cause side effects, also known as 'adverse drug reactions', which are not all due to an allergic nature. The clinical suspicion of an allergic reaction to drugs derives from anamnesis, which must consider the possibility of reactions even at low doses, and the time elapsed between drug intake and clinical manifestations.

Anaphylaxis is a life threatening allergic condition.

The 3 most common triggers for anaphylaxis are food, medications, and insects.

All of these triggers are sources of considerable morbidity and mortality.

Keywords: Food allergy, drug sensitivity, prevention, anaphylaxis

INTRODUZIONE

Nel corso degli ultimi decenni, nei paesi industrializzati, si sta osservando un notevole incremento delle malattie allergiche in età pediatrica. Si tratta di patologie croniche, la cui espressione fenotipica varia da manifestazioni lievi a gravi, a volte letali, e che rappresentano un'importante sfida, non solo diagnostica, ma anche terapeutica per il pediatra in regime sia ambulatoriale, sia ospedaliero.

Allergie alimentari

La definizione di reazione avversa a un alimento secondo le ultime linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità comprende ogni manifestazione indesiderata e imprevista con-

seguito all'assunzione di un alimento(1). La classificazione attualmente in uso suddivide tali reazioni sulla base dei differenti meccanismi patologici che le determinano (figura 1).

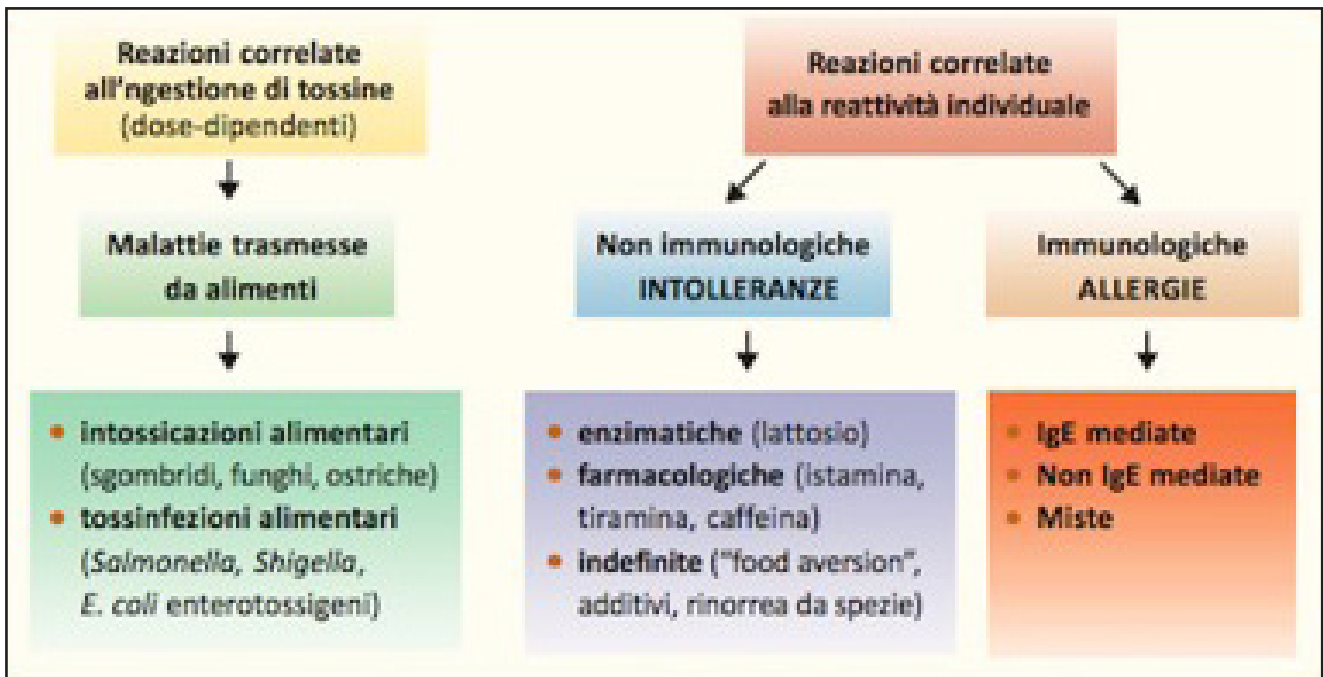


Fig. 1. Classificazione delle reazioni avverse agli alimenti (1).

L'allergia alimentare (AA) è una reazione avversa ad uno o più alimenti, causata da un'anomala reazione immunologica mediata da anticorpi della classe IgE, che reagiscono verso componenti alimentari di natura proteica. Secondo le stime più recenti, l'AA interessa il 5% dei bambini di età inferiore a 3 anni e circa il 4% della popolazione adulta (1). I sintomi delle reazioni allergiche alimento-indotti sono distinti in:

- sintomi immediati, che insorgono da pochi minuti a poche ore (in genere, massimo due ore) dall'ingestione dell'alimento;
- sintomi ritardati, che insorgono dopo almeno due ore dall'ingestione dell'alimento.

L'espressione clinica può variare sensibilmente da grado lieve fino a forme severe (anafilassi) e coinvolgere più organi (cute ed apparati gastrointestinale, respiratorio e cardio-circolatorio). Dal punto vista patogenetico la tipologia di proteina verso cui il soggetto sviluppa anticorpi IgE è tra i maggiori determinanti della gravità del quadro clinico. Esistono, infatti, proteine resistenti alla cottura e alla digestione gastrica, responsabili in genere di reazioni sistemiche, e proteine termo- e gastro-labili, che causano solitamente sintomi locali e più lievi. Queste ultime sono responsabili della sindrome orale allergica (SOA), un particolare tipo di AA legata alla cross-reattività tra pollini e alimenti.

Gli alimenti più comunemente coinvolti nell'allergia alimentare sono latte, uovo, frutta a guscio, arachide, pesca, pesce e crostacei. Per porre diagnosi di AA è fondamentale raccogliere in maniera molto precisa le informazioni sulla storia del bambino, visitarlo e scegliere in maniera oculata i test diagnostici e/o le diete di eliminazione a cui sottoporlo. Ci sono numerosi test diagnostici che possono dare utili informazioni, ma quello che è ancora considerato il *gold standard* della diagnosi di AA è il test di provocazione orale (TPO), cioè la somministrazione dell'alimento in questione in dosi crescenti, osservando la comparsa di eventuali sintomi immediati o ritardati (2). Nel caso delle reazioni immediate, se la storia è molto suggestiva, ad esempio per ingestione di un solo alimento e comparsa dopo pochi minuti di sintomi allergici, e si riscontra positività per gli anticorpi di tipo IgE verso quello specifico alimento, molto spesso è consigliata una dieta di eliminazione e si può soprassedere all'esecuzione del TPO. Il test più semplice da effettuare è il prick test. Tuttavia, non sempre è possibile dimostrare

con un prick test qual è “il componente responsabile, soprattutto perché” non abbiamo a disposizione estratti alimentari validi e affidabili per tutti i possibili alimenti. Si può, quindi, effettuare il cosiddetto *prick by prick*, ovvero si esegue il test usando l'alimento fresco sospettato di essere la causa della reazione osservata (3)

Le IgE specifiche per un certo allergene possono essere ricercate attraverso un prelievo di sangue. Questo test viene chiamato comunemente Radio Allergo Sorbent Test (RAST) ed ha lo stesso significato dal punto di vista allergologico del prick test. Il RAST è preferibile quando il soggetto sta assumendo terapia antistaminica e quando il pannello di allergeni da testare è particolarmente esteso.

Altro importante test di secondo livello è la valutazione mediante metodiche sierologiche con molecole ricombinanti (ISAC). Esse utilizzano le nuove tecnologie in diagnostica molecolare basate sulla *component resolved diagnosis*. Si tratta di un capitolo estremamente vasto della moderna allergologia applicata alle molecole, che consente di individuare la risposta IgE-mediata verso componenti singoli degli alimenti (molecole quali profilina, LTP ed altre), distinguere fra sensibilizzazioni “vere” (a rischio maggiore di reazioni avverse importanti) e co-sensibilizzazioni (sensibilizzazioni verso molecole presenti sia negli aero-allergeni, sia negli alimenti, con rischio minore di reazioni importanti, come la sindrome orale allergica).

Di fronte ad un'allergia alimentare accertata e caratterizzata da sintomi immediati (orticaria, angioedema, difficoltà di respiro, dolore addominale, vomito, fino allo shock anafilattico) dopo ingestione di un alimento, la dieta di eliminazione per un certo periodo è tutt'oggi obbligatoria. Nel tempo, una buona parte dei bambini allergici acquisisce spontaneamente la tolleranza, con un calo delle IgE specifiche ed evidenza clinica di una progressiva capacità di assumere l'alimento prima escluso dalla dieta. La reintroduzione deve essere quasi sempre preceduta da un test di provocazione (o *challenge*), in cui il bambino in ambiente protetto riceve dosi crescenti dell'alimento precedentemente escluso e si osservano le eventuali reazioni (4). Nei pochi casi che non riescono a raggiungere spontaneamente la tolleranza, iniziano ad essere sempre più concrete le prospettive di induzione della tolleranza attraverso protocolli di desensibilizzazione orale, effettuati per il momento solo da centri specializzati e ritenuti eticamente proponibili solo per alimenti comuni, nutrizionalmente importanti e molto difficilmente evitabili, come il latte vaccino, l'uovo e il frumento. La dieta di eliminazione non deve invece essere più considerata un elemento cardine nel trattamento dell'eczema, come rilevano le più recenti linee guida internazionali sull'argomento. L'eczema, infatti, dipende da molteplici fattori, tra cui soprattutto una disfunzione costituzionale della barriera cutanea, ed è caratterizzato da periodi di miglioramento e ricadute non strettamente dipendenti dall'alimentazione (5).

Allergie ai farmaci

Le reazioni avverse a farmaci si distinguono in prevedibili ed imprevedibili.

Le reazioni prevedibili sono rappresentate da:

- sovradosaggio o tossicità, reazioni tossiche dovute al superamento della dose soglia specifica per ciascun farmaco;
- effetti collaterali, caratteristici di ogni farmaco e legati al meccanismo di azione;
- effetti secondari, conseguenza dell'effetto di un farmaco; interazioni farmacologiche, reazioni che si verificano in corso di trattamenti con più farmaci e dovute a modificazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche che un farmaco determina nei confronti di un altro.

Le reazioni imprevedibili sono:

- intolleranze, reazioni analoghe alle tossiche ma che si verificano imprevedibilmente a causa di una bassa soglia individuale di tossicità; idiosincrasie, reazioni abnormi a un farmaco dovute ad una predisposizione individuale; reazioni allergiche, conseguenti all'attivazione di un meccanismo immunologico, IgE- o non IgE-mediato;
- reazioni pseudoallergiche, analoghe alle allergiche, ma per le quali tuttavia non può essere dimostrata l'attivazione di un meccanismo immunologico.

Le reazioni allergiche a farmaci rappresentano il 10% delle reazioni avverse. I meccanismi immunologici sono riportati in tabella 1. I farmaci più frequentemente coinvolti nel bambino sono gli antibiotici, gli antinfiammatori non steroidei (FANS) e i farmaci utilizzati nel periodo perioperatorio. Nel sospetto di una reazione allergica ad un farmaco, prima di procedere alla diagnostica, va valutata l'esistenza di farmaci alternativi, ugualmente efficaci ma tollerati. In molti casi non è possibile accertare la presenza di allergia o di intolleranza a farmaci, tra cui i FANS, molti antibiotici ed anestetici locali, per mezzo di test cutanei o di laboratorio.

Tab 1. Allergie a farmaci: meccanismi immunologici e quadri clinici. (21).

Classificazione di Gell Coombs (ampliata)	Tipo di risposta immune	Caratteristiche	Quadri clinici principali
Tipo I	IgE	Degranulazione dei mastociti	Anafilassi, orticaria
Tipo II	IgG e FcR	Distruzione cellulare dipendente dal FcR	Anemia emolitica, leucopenia, trombocitopenia
Tipo III	IgG e completamento o FcR	Deposito di immunocomplessi	Malattia da siero, vasculite, nefropatie
Tipo IVa	Th1 (INF- γ)	Attivazione del monocita	Eczema
Tipo IVb	Th2 (IL-5 e IL-4)	Inflammatione esenofila	Esantema bolloso o maculo-papulare
Tipo IVc	CTL (perforina e granzyme B)	Uccisione di cellule (ad esempio cheratinociti) mediata da CD4 o CD8	Esantema bolloso o maculo-papulare o pustoloso, eczema
Tipo IVd	Cellule T (IL-8)	Reclutamento e attivazione neutrofilii	Esantema pustoloso

Legenda:

IgE: Immunoglobuline E; IgG: Immunoglobuline G; FcR: recettore frazione Fc delle immunoglobuline; INF: interferone; CTL: linfociti T citotossici; Th: linfociti T helper.

L'anamnesi è pertanto l'elemento fondamentale che consente all'allergologo una prima valutazione. Quando la storia clinica è chiara (cioè vi è un rapporto preciso tra assunzione del farmaco e sintomi allergici), non è necessario procedere ad ulteriori indagini ed il paziente deve essere considerato allergico/intollerante a quel farmaco, che pertanto dovrà essere attentamente evitato.

Quando la storia clinica è dubbia (non è chiaro il rapporto tra assunzione del farmaco e sintomi di allergia), è possibile eseguire il test di provocazione. Nel caso in cui sia nota l'allergia/intolleranza ad un farmaco, può essere invece necessario individuare un farmaco alternativo, da utilizzare in caso di necessità.

Si dovrà quindi eseguire un test di tolleranza (con le stesse modalità del test di provocazione) con uno o più farmaci alternativi. Entrambe le prove vanno eseguite in ambiente protetto, dotato di adeguati mezzi di intervento e soccorso, poiché durante il test si possono verificare reazioni allergiche anche gravi, con interessamento di vari apparati (cutaneo, respiratorio e cardio-vascolare) (6).

Allergie agli insetti

Si stima che in Europa e negli Stati Uniti tra il 2 e il 19% della popolazione presenti, dopo puntura di imenotteri, reazioni cutanee estese e che tra lo 0.3% e il 5% abbia, invece, reazioni cutanee generalizzate o sistemiche. L'individuazione dei soggetti a rischio consegue alla diagnosi di allergia al veleno di imenotteri, che si basa sull'uso ragionato dell'anamnesi, dei test cutanei e dei test *in vitro*.

Da un punto di vista anamnestico, elementi importanti sono: riconoscimento dell'insetto pungitore; presenza di pungiglione in sede (ad esempio, nel caso di un'ape); numero di punture; latenza della reazione; tipo e gravità dei sintomi. Dal punto di vista diagnostico, i test

cutanei vanno eseguiti dopo 6-8 settimane dalla reazione, per evitare il periodo di anergia che s'instaura dopo una reazione anafilattica e per consentire il rifornimento di mediatori da parte dei mastociti. Se i test risultano negativi, in presenza di anamnesi positiva "consistente", vanno ripetuti dopo 1-2 mesi. I prick test andrebbero eseguiti per tutti gli imenotteri (*ape, vespu-la, polistes e vespa crabro*), sia perché in alcuni casi l'insetto non è stato identificato, sia per testare eventuali cross-reattività. I test cutanei risultano positivi nel 65-85% dei pazienti con anamnesi positiva, ma anche nel 15-25% della popolazione generale. Pertanto vanno sempre integrati con la storia clinica e la loro positività va correlata con il tipo di reazioni presentate dal paziente. Il dosaggio delle IgE specifiche è un test meno sensibile rispetto ai test cutanei, ma è sicuramente utile quando questi ultimi non sono positivi pur in presenza di anamnesi positiva. Una doppia positività (*ape/vespidi*) non è infrequente e può essere dovuta sia ad una doppia sensibilizzazione, sia ad una cross-reattività tra gli epitopi dei veleni (7).

Anafilassi

L'anafilassi rappresenta una sindrome acuta multi-sistemica, potenzialmente mortale, causata dall'attivazione massiva di eosinofili e mastocellule, con conseguente improvviso rilascio di istamina ed altri mediatori nel circolo sanguigno, causanti vasodilatazione sistemica e caduta delle resistenze periferiche.

I meccanismi attraverso cui s'instaura sono generalmente IgE-mediati.

Sono descritti, inoltre, meccanismi non immunologici, che determinano il rilascio diretto dei mediatori da basofili e mastociti (ad esempio, dopo un intenso esercizio fisico o dopo esposizione al freddo).

La prevalenza è dello 0.05-2% nella popolazione generale ed è in continuo aumento (8).

Gli alimenti sono la principale causa scatenante in età pediatrica (soprattutto crostacei, noci e arachidi), mentre nella popolazione adulta si annoverano soprattutto i farmaci (in particolar modo i beta-lattamici) e le punture di insetto. Il coinvolgimento della cute e delle mucose è quasi sempre presente, manifestandosi con orticaria generalizzata, angioedema e prurito. La compromissione respiratoria si verifica nel 70% dei casi ed include lo sviluppo di edema a livello della glottide e della mucosa bronchiale, con conseguenti stridore e dispnea. La contrazione della muscolatura liscia bronchiale si traduce in broncospasmo, che può evolvere sino all'arresto respiratorio. L'interessamento dell'apparato gastrointestinale è presente nel 45% dei casi e i sintomi sono rappresentati da dolori addominali crampiformi, vomito e diarrea.

La compromissione cardio-circolatoria si verifica nel 45% dei casi e può determinare ipotensione e/o sintomi associati ad ipoperfusione d'organo, quali sincope, collasso, incontinenza urinaria o fecale ed arresto cardiaco. La diagnosi è clinica e si basa su una storia dettagliata dell'episodio, analizzando tutte le informazioni sulle esposizioni e sugli eventi avvenuti durante le ore precedenti l'insorgenza improvvisa di sintomi e segni. I criteri clinici diagnostici sono presentati nella tabella 2 (9-10).

Tab 2. Criteri diagnostici dell'anafilassi (9-10).
L'ANAFILASSI È ALTAMENTE PROBABILE QUANDO ALMENO UNO DEI SEGUENTI TRE CRITERI È PIENAMENTE SODDISFATTO:
1. Insorgenza acuta di una patologia con interessamento di pelle, mucosa, o entrambe.
A) Compromissione respiratoria
B) Riduzione della pressione arteriosa o associati segni di disfunzione d'organo
2. Due o più dei seguenti che insorgono rapidamente dopo l'esposizione al PRESUNTO allergene
A) Interessamento della cute e delle mucose
B) Compromissione respiratoria
C) Riduzione della pressione arteriosa o sintomi associati ad essa
D) Sintomi gastrointestinali persistenti
3. Riduzione della pressione arteriosa dopo esposizione ad allergene NOTO
A) Età pediatrica: riduzione della pressione sistolica
B) Età adulta: pressione sistolica inferiore a 90 mmHg o riduzione maggiore del 30 % rispetto alla media del paziente

Leggenda:

BP: pressione sanguigna

* Bassa pressione sanguigna sistolica per i bambini è definita come:

- Meno di 70 mmHg da 1 mese a 1 anno
- Meno di (70 mmHg + [2xage]) da 1 mese a 1 anno
- Meno di 90 mmHg da 11 a 17 anni

Il risultato delle misurazioni della triptasi non è disponibile immediatamente, motivo per cui l'avvio del trattamento non può aspettare la conferma laboratoristica. Inoltre, le elevazioni dei livelli di questo mediatore sono transitorie (deve essere ottenuto entro 3 ore dall'esordio dei sintomi) e non sono riscontrate in tutti i pazienti. Tuttavia, il rilevamento di un valore elevato della triptasi può essere utile per escludere altri disturbi che non implicano l'attivazione di mastociti e basofili (11). L'anafilassi rappresenta la più grave reazione allergica ed è un'emergenza medica da diagnosticare in breve tempo e per cui è fondamentale attuare un pronto intervento terapeutico. L'approccio iniziale prevede il supporto delle funzioni vitali secondo l'algoritmo pediatric advance life support (PALS). Se possibile, bisogna rimuovere l'antigene *trigger* (ad esempio, interrompere l'infusione di un farmaco sospetto). Il paziente va steso in posizione supina con gli arti inferiori elevati, a supplementazione è indicata di ossigeno con un flusso sufficiente a mantenere una saturazione transcutanea (SatO₂) pari a 94-98%. La somministrazione di adrenalina rappresenta il *gold standard* del trattamento. Tale terapia deve essere avviata quanto più precocemente possibile per contrastare gli eventi patologici innescati dai mediatori coinvolti nell'anafilassi. L'iniezione è intramuscolare, preferibilmente a livello del muscolo vasto laterale della coscia per la maggiore vascolarizzazione di tale zona, al dosaggio di 0.01 mg/kg (corrispondenti a 0.01 ml/kg della soluzione di adrenalina 1:1.000), con dose massima di 0.5 mg, utilizzando le siringhe da insulina con ago da intramuscolo (12). Si consiglia, in caso di mancato miglioramento o progressione della sintomatologia, la somministrazione di una seconda dose di adrenalina dopo 5-15 minuti dalla prima. Molti pazienti rispondono ad una singola dose di epinefrina intramuscolo, in particolare se somministrata tempestivamente dopo l'insorgenza dei sintomi. Generalmente sono necessarie due o al massimo tre iniezioni nel caso di anafilassi grave o se non si è avuto un pronto accesso alle cure di emergenza (13-14). Se i sintomi persistono nonostante le iniezioni di epinefrina o se il paziente è in arresto cardiaco, è indicata la somministrazione di adrenalina per infusione in bolo lento (diluizione 1:10.000; dose 0.01 mg/kg, corrispondente a 0.1 ml/kg) (15). Tale via di somministrazione deve essere evitata quando possibile poiché associata ad un numero significativamente maggiore di errori di sovradosaggio ed a complicazioni cardiovascolari; deve essere preparata da personale medico qualificato e monitorando il paziente. Per la possibile progressione dell'anafilassi verso lo shock, si pone indicazione al reperimento di un accesso venoso, attraverso il quale somministrare, in caso di ipotensione o incompleta risposta all'adrenalina per via intramuscolare, soluzione fisiologica al dosaggio di 20 ml/kg in 10-20 minuti, da ripetere dopo 10 minuti se non si osserva miglioramento clinico. In caso di ipotensione refrattaria, è indicato l'utilizzo di farmaci vasopressori, quali l'adrenalina o la noradrenalina in infusione continua, da parte di personale esperto. Devono essere continuamente monitorati i parametri vitali, quali pressione arteriosa, SatO₂ e frequenza cardiaca e respiratoria. I farmaci di seconda linea di supporto sono rappresentati da cortisonici sistemici, antistaminici e broncodilatatori. L'idrocortisone per via endovenosa è tra i farmaci corticosteroidi più indicati, poiché agisce rapidamente e presenta azione sodio-ritentiva (dose di 5-10 mg/kg, massimo 500 mg). Può essere utilizzato anche il metilprednisolone endovena al dosaggio di 1-2 mg/kg (massimo 125 mg). Il rationale per cui vengono somministrati è quello di tentare di impedire l'innescarsi delle reazioni bifasiche o protratte e per ottenere un effetto adiuvante in caso di persistenza del corredo sintomatologico. Le reazioni bifasiche si verificano sino al 15% dei casi in età pediatrica e generalmente avvengono entro 12 ore dalla risoluzione dei sintomi iniziali (16-17). Gli antistaminici H1 alleviano il prurito e l'orticaria. Si può utilizzare la clorfenamina alla dose di 0.25 mg/kg endovena

(max 10 mg). L'associazione tra un antistaminico H₂ (ranitidina ad 1 mg/kg endovena) e un antistaminico H₁ ha un'azione sinergica, fornendo un ulteriore sollievo dal prurito e dai sintomi cutanei (18). In caso di broncospasmo è indicato avviare terapia aerosolica con salbutamolo (0.15 mg/kg dose, ripetibile dopo 20 minuti).

Se presente laringospasmo, è utile somministrare terapia aerosolica con adrenalina (1 fiala 1:1000 ogni 10 kg di peso corporeo, max 3 fiale). Nei casi gravi è indicata l'intubazione. I pazienti che non rispondono alle misure terapeutiche iniziali devono essere trasferiti in terapia intensiva. Il decorso della reazione anafilattica è imprevedibile e i fattori che ne determinano la progressione non sono completamente compresi.

All'esordio non è possibile prevedere quanto grave sarà l'evoluzione, quanto rapidamente progredirà e se si risolverà prontamente e spontaneamente grazie alla produzione endogena di mediatori compensatori o se evolverà rapidamente verso l'arresto cardiocircolatorio o respiratorio, che rappresentano le cause principali di morte. Per tale motivo bisogna diagnosticare l'anafilassi prontamente e somministrare l'adrenalina quanto più precocemente possibile (19). Il paziente può essere dimesso dopo almeno 24 ore di stabilità, con prescrizione di adrenalina auto-iniettabile intramuscolare. Il medico deve valutare la prescrizione di steroide e antistaminico per tre giorni. I caregiver e il paziente devono essere educati ad evitare rigorosamente l'allergene in questione, specialmente se si tratta di alimenti come l'uovo, il latte di mucca o l'arachide, che sono onnipresenti nella dieta e si trovano comunemente negli alimenti preconfezionati, e devono essere istruiti su come trattare l'anafilassi in caso di recidiva dopo esposizione involontaria all'allergene scatenante. Prima della dimissione, i pazienti devono ricevere un piano d'azione di emergenza personalizzato, che elenchi i sintomi e i segni comuni di anafilassi e contenga informazioni sul suo tempestivo riconoscimento e sull'auto-iniezione di epinefrina. Deve essere programmata una visita ambulatoriale in un centro di allergologia per ottimizzare la gestione di eventuali patologie concomitanti (ad esempio, asma mal controllato) e per fornire indicazioni terapeutiche specifiche. Se la reazione anafilattica si è verificata a causa di una puntura di imenotteri e la sensibilizzazione al veleno è stata confermata, è indicata l'immunoterapia sottocutanea specifica, che ha fornito finora ottimi risultati (20).

BIBLIOGRAFIA

- (1) Boyce J.A, Assa'ad A, Burks AW, et al; *Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NAID –sponsored expert panel*, J Allergy Clin Immunol 2010; 126: S1-58.
- (2) Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al; *EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy*. Allergy 2014; 69: 1008-1025.
- (3) Sicherer SH, Sampson HA. *Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management*. J.Allergy Clin Immunol 2018; 141: 41-58.
- (4) Macchia D, Capretti S, Secchi L, et al. *Position Statement: diagnostica in vivo ed in vitro delle allergie alimentari IgE mediate*. It J Allergy Clinical Immunol 2011; 21: 57-72.
- (5) Walsh J., O'Flynn N., *Diagnosis and assessment of Food Allergy in Children and Young People in Primary Care and Community Settings: NICE clinical guideline*. Br J Gen Pract 2011; 61: 473-475.
- (6) NICE guidelines [CG183]. *Drug allergy: diagnosis and management of drug allergy in adults, children and young people*. 2014; 34-79. Disponibile online su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0068956/>.
- (7) Moffitt JE, Golden DB, Reisman RE, et al. *Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update. Box 6, A, B and C*. J Allergy Clin Immunol 2004; 114: 869-886.
- (8) Lieberman P, Camargo CA Jr, Bohlke K, et al. *Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group*. Ann Allergy Asthma Immunol 2006; 97: 596-602.

- (9) 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*. Ann Emerg Med 2006; 47: 373-380.
- (10) Campbell RL, Hagan JB, Manivannan V, et al. *Evaluation of national institute of allergy and infectious diseases/food allergy and anaphylaxis network criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients*. J Allergy Clin Immunol 2012; 129: 748.
- (11) Vadas P, Perelman B, Liss G. *Platelet-activating factor, histamine, and tryptase levels in human anaphylaxis*. J Allergy Clin Immunol 2013; 131: 144-149.
- (12) Simons KJ, Simons FE. *Epinephrine and its use in anaphylaxis: current issues*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2010; 10: 354.
- (13) Brown SG, Stone SF, Fatovich DM, et al. *Anaphylaxis: clinical patterns, mediator release, and severity*. J Allergy Clin Immunol 2013; 132: 1141.
- (14) Manivannan V, Campbell RL, Bellolio MF, et al. *Factors associated with repeated use of epinephrine for the treatment of anaphylaxis*. Ann Allergy Asthma Immunol 2009; 103: 395.
- (15) Soar J, Pumphrey R, Cant A, et al. *Emergency treatment of anaphylactic reactions--guidelines for healthcare providers*. Resuscitation 2008; 77: 157.
- (16) Alqurashi W, Stiell I, Chan K, et al. *Epidemiology and clinical predictors of biphasic reactions in children with anaphylaxis*. Ann Allergy Asthma Immunol 2015; 115: 217-223.
- (17) Sheikh A, Ten Broek V, Brown SG, et al. *H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review*. Allergy 2007; 62: 830.
- (18) Nurmatov UB, Rhatigan E, Simons FE, et al. *H2-antihistamines for the treatment of anaphylaxis with and without shock: a systematic review*. Ann Allergy Asthma Immunol 2014; 112: 126.
- (19) Pumphrey RS. *Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions*. Clin Exp Allergy 2000; 30: 1144-1150.
- (20) Goldberg A, Confino-Cohen R. *Bee venom immunotherapy - how early is it effective?* Allergy 2010; 65: 391.