

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA INCONTRA GLI ALTRI SPECIALISTI

L'ecografia polmonare nel neonato:
luci ed ombre
Il reflusso gastro-esofageo e le vie aeree:
quali raccomandazioni
dalle linee guida internazionali?
Asma e anafilassi in età pediatrica

Anomalie di crescita nei bambini
e adolescenti con patologie respiratorie croniche
Novità in tema di prevenzione
e terapia delle infezioni da virus respiratorio sinciziale
La terapia inalatoria nel primo anno di vita...
tra incubo delle mamme e nuove prospettive!



INDICE

Editoriale

View point

Francesca Santamaria

L'ecografia polmonare nel neonato: luci ed ombre

Neonatal lung ultrasound: pros and cons

Fiorella Migliaro, Letizia Capasso, Francesco Raimondi

Il reflusso gastro-esofageo e le vie aeree: quali raccomandazioni dalle linee guida internazionali?

Gastro-esophageal reflux and respiratory symptoms: an update from the latest international guidelines

Paolo Quitadamo e Annamaria Staiano

Asma e anafilassi in età pediatrica

Asthma and anaphylaxis in childhood

Giampaolo Ricci, Costanza Di Chiara, Francesca Cipriani

Anomalie di crescita nei bambini e adolescenti con patologie respiratorie croniche

Growth abnormalities in children and adolescents with chronic respiratory diseases

Marina Attanasi, Maria Loredana Marcovecchio, Sabrina Di Pillo, Francesco Chiarelli

Novità in tema di prevenzione e terapia delle infezioni da virus respiratorio sinciziale

Respiratory syncytial virus: what's new in prevention and treatment?

Alessandra Mayer, Susanna Esposito

La terapia inalatoria nel primo anno di vita... tra incubo delle mamme e nuove prospettive!

Aerosol therapy in the first year of life... between mothers' nightmare and new perspectives!

Alessandro Volpini, Maria Barbato, Clarita Costarelli, Paolo Simone, Luciana Migliozi

Pneumologia Pediatria

Volume 15, n. 59 - Settembre 2015

Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)

Luigi Terracciano (Milano)

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)

Editore

Giannini Editore

Via Cisterna dell'Olio 6b

80134 Napoli

e-mail: editore@gianninispa.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 2015 by SIMRI

Finito di stampare nel mese di settembre 2015

Asma e anafilassi in età pediatrica

Asthma and anaphylaxis in childhood

Giampaolo Ricci, Costanza Di Chiara, Francesca Cipriani

Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

Corrispondenza: Giampaolo Ricci email: giampaolo.ricci@unibo.it

Riassunto L'anafilassi è una grave reazione allergica che può insorgere rapidamente ed essere potenzialmente fatale. Spesso questa condizione è associata ad asma allergico. Tuttavia sono pochi i dati della letteratura che approfondiscono questo legame e spesso risultano disomogenei, in particolare in riferimento all'età pediatrica, nella quale l'allergia alimentare rappresenta la causa scatenante più frequente dei casi di anafilassi. Questa revisione si propone di chiarire, attraverso i dati disponibili, se e quanto questa associazione sia casuale o rappresenti un fattore di rischio associato ad una maggior severità del quadro clinico, da tenere in considerazione quando si ha di fronte un bambino con asma e allergia alimentare.

Parole chiave: anafilassi, asma, rischio, allergia.

Key words: anaphylaxis, asthma, risk, allergy.

INTRODUZIONE

La relazione fra asma ed anafilassi è ampiamente descritta nelle più recenti linee guida internazionali. In particolare, nel recente documento EAACI sull'anafilassi, nel sottocapitolo riguardante le malattie concomitanti, l'asma viene descritta come un fattore di rischio indipendente, soprattutto se severa e non controllata (1). Inoltre, l'asma instabile o l'asma persistente da moderata a severa con associata allergia alimentare, esclusa la sindrome orale allergica, viene elencata tra le indicazioni assolute alla prescrizione dell'adrenalina autoiniettabile (livello di evidenza IV, grado C) (1). Anche tra le indicazioni alla prescrizione di una seconda adrenalina autoiniettabile vengono riportate l'asma instabile e l'asma moderata fino a severa persistente con associata allergia alimentare (livello di evidenza IV, grado C). Queste sono indicazioni di rilievo, per le quali si apre un vasto scenario dato l'ampio numero di possibili soggetti interessati se si considera anche l'asma moderata persistente con allergia alimentare associata e per il quale, come viene detto nell'*International Consensus on anaphylaxis*, vi è la necessità di ulteriori studi prospettici per chiarire la relazione fra asma e anafilassi (2).

Purtroppo, ad oggi i dati disponibili sull'argomento sono pochi a causa della notevole carenza di dati epidemiologici sull'anafilassi. L'obiettivo di questa revisione è quello di delineare un panorama dettagliato dei fattori di rischio per insorgenza e severità dell'anafilassi nel paziente asmatico, con riferimento particolare all'età pediatrica. Abbiamo pertanto analizzato i principali studi della letteratura che direttamente o indirettamente forniscono dati su questo legame, cercando di individuare le condizioni che costituiscono per il bambino asmatico i fattori determinanti nella stima del rischio di sviluppare anafilassi.

EPIDEMIOLOGIA

L'anafilassi è definita come una "grave reazione allergica sistemica o generalizzata pericolosa per la vita, caratterizzata da rapida insorgenza dei sintomi, con compromissione delle vie aeree, della respirazione e del circolo; è frequentemente, ma non sempre, associata a modificazioni della cute e delle mucose" (1).

Negli ultimi anni è stato registrato un aumento dei ricoveri per anafilassi, soprattutto nella

popolazione pediatrica, per ragioni non ancora del tutto chiare. La prevalenza stimata si aggira tra lo 0.09% ed il 2.1% (0.3% in Europa), con un'incidenza annua di 1.5-7.9/100000 nella popolazione generale e di 10.5/100.000 nella popolazione pediatrica (3) e con tassi di mortalità che oscillano tra lo 0.000002% e lo 0.0001% (in media una reazione fatale ogni tre milioni di abitanti ogni anno) (4-6). Nonostante l'aumento della prevalenza, ad oggi sono ancora limitate non solo le conoscenze dei cofattori che aumentano il rischio di reazione anafilattica, ma anche dei fattori correlati ad una maggiore severità e fatalità delle reazioni.

Diversi elementi della storia clinica del paziente possono predire un più alto rischio di anafilassi. È noto infatti, dai dati della letteratura, che i pazienti con asma allergico, soprattutto in caso di scarso controllo dei sintomi, sono soggetti ad un più alto rischio di reazione anafilattica dopo esposizione ai diversi trigger e a reazioni più severe, richiedendo approcci più prudentiali nella gestione terapeutica.

ANAFILASSI: QUALI DATI ABBIAMO

Pur essendo una condizione severa, la complessità di inquadramento e di definizione tiene conto della difficoltà nell'ottenere dati omogenei, in particolare in età pediatrica. Per questa ragione, è stato opportuno analizzare singolarmente e in dettaglio i lavori pubblicati negli ultimi 20 anni in cui fosse presente o almeno esplicitato il dato riferito a casistiche pediatriche. Dibs e Baker hanno descritto i casi di anafilassi sistemica non fatale osservati presso il *Children's Hospital* di Philadelphia fra il 1990 e il 1994 (7). La casistica è costituita di 50 pazienti di età compresa fra 1 e 19 anni, 23 dei quali (42%) fra 1 e 5 anni e 18 (33 %) fra 12 e 19 anni, per i quali sono stati registrati 55 episodi di reazioni anafilattiche. In 14 casi (28%) era segnalata la presenza di asma nella storia precedente l'episodio di anafilassi, in particolare nel gruppo di soggetti in cui il fattore scatenante erano alimenti o veleno di insetti. In 11 casi (22%) è stata necessaria la permanenza in reparti di terapia intensiva, specialmente nei casi legati ad allergia a lattice o farmaci.

Novembre et al. hanno studiato, mediante un apposito questionario, i casi di anafilassi osservati fra il 1994 ed il 1996 presso l'ospedale pediatrico Meyer di Firenze, dove hanno registrato 95 episodi in 76 bambini (età, 1-16 anni) (8). In 62 episodi (65%) i pazienti sono stati gestiti e trattati in Pronto Soccorso o all'interno della struttura ospedaliera, ma nessun caso è risultato mortale o ha richiesto un trattamento in terapia intensiva. L'età media nei casi associati agli alimenti era nettamente inferiore (5.1 anni) rispetto a quella dei casi non associati ad alimenti. La presenza di asma era riportata in anamnesi in 31 casi (40.8%), senza differenze tra i casi scatenati o meno da alimenti (39% *versus* 44%), associati o meno ad esercizio fisico (60% *versus* 34%) e correlabili o meno all'assunzione di farmaci (50% *versus* 39%).

I dati inglesi provenienti dall'*Office of National Statistics* su 164 casi mortali registrati nel periodo 1992-1998 ed in cui l'anafilassi fosse identificata come probabile causa determinante sono stati descritti da Pumphrey nel 2000 (9). Non sono riportati risultati per l'età pediatrica, ma un dato interessante fornito da questo lavoro è quello relativo alla causa del decesso, riconducibile nell'86% dei casi ad un arresto respiratorio quando era presente come fattore scatenante un alimento e allo shock cardio-circolatorio quando l'evento era associato a puntura di imenotteri o ad assunzione di farmaci.

Bock et al. hanno analizzato 32 casi di anafilassi mortale dovuta ad assunzione di cibo registrati fra il 1994 e il 1999 in un database proposto dal *Food Allergy and Anaphylaxis Network* (10). I dati sono stati in parte raccolti mediante un questionario telefonico predisposto *ad hoc*. L'età dei soggetti variava fra i 2 e i 33 anni, ma solo 3 casi (9.3%) erano di età inferiore ai 10 anni, mentre 14 (43.7%) avevano una età compresa fra 11 e 18 anni. In 2 dei 3 bambini sotto i 10 anni (età, 2 e 3 anni rispettivamente) non era segnalata la presenza di asma associato, a differenza dell'altro dei 3 casi (età, 6 anni). Invece, 12 dei 14 bambini (85.7%) di età tra 11 e 18 anni avevano una storia precedente d'asma. Complessivamente, dunque, i soggetti asmatici tra i casi al di sotto dei 18 anni erano 13 (76.5%). Considerando anche i 16 pazienti di età compresa tra 19 e 33 anni, il numero totale di asmatici era 24 (75%).

Facendo seguito allo studio di Novembre e collaboratori (8), Cianferoni et al. hanno descritto le caratteristiche cliniche e allergologiche di 76 bambini di età compresa tra 1 e 18 anni affetti da anafilassi ed afferiti presso l'ospedale pediatrico Meyer di Firenze (11). Dopo un periodo medio di 7 anni, i pazienti sono stati intervistati telefonicamente da un allergologo pediatra con l'obiettivo di valutare:

1. il numero di pazienti che avevano avuto una successiva reazione anafilattica e, nei casi fatali, il numero di pazienti che avevano prescrizione di adrenalina e in quanti casi era stata utilizzata;
2. il numero di pazienti con diagnosi di patologia allergica (asma, rinocongiuntivite, dermatite atopica);
3. il numero di pazienti a dieta priva di un alimento;
4. il numero di pazienti che avevano effettuato immunoterapia per veleno di imenotteri e l'eventuale terapia anti-allergica in atto.

Hanno risposto all'intervista 46 pazienti (61% del totale) e tra questi 10 (13%) erano ancora seguiti presso l'ospedale Meyer. Dei 46 pazienti intervistati, 14 (30%) hanno avuto successivi episodi di anafilassi, in nessun caso fatale ma in 9 casi è stata necessaria osservazione in ospedale per 24-48 ore. Inoltre, 12 pazienti avevano ricevuto adrenalina entro 30 minuti dall'episodio, di cui 5 mediante auto-iniezione e 7 in ospedale. Venti pazienti su 46 (43%) avevano una diagnosi di asma, ma senza evidenza di un'associazione statisticamente significativa tra la presenza di asma e anafilassi ricorrente; infatti, 13 dei 32 pazienti (41%) senza anafilassi ricorrente presentavano asma mentre erano asmatici soltanto 7 pazienti su 14 (50%) nel gruppo con anafilassi ricorrente.

Successivamente, Pumphrey et al. hanno studiato i casi di anafilassi fatale da alimenti, riscontrando 48 decessi tra il 1996 e il 2006 (12). L'età dei pazienti era compresa tra 5 mesi e 85 anni (età media, 21 anni), di cui 7 casi tra 0 e 10 anni, 26 tra 11 e 30 anni e 15 di età superiore a 30 anni. Non sono riportate differenze nei dati in base all'età dei pazienti. La maggior parte dei casi è deceduta per arresto respiratorio. Alla comparsa dei sintomi, 19 pazienti (40%) hanno utilizzato adrenalina autoiniettabile, mentre circa la metà non aveva a disposizione adrenalina auto-iniettabile in quanto le pregresse reazioni erano state definite come lievi e non vi era indicazione alla prescrizione di adrenalina. Quarantatré pazienti su 48 (89.5%) effettuavano terapia farmacologica giornaliera anti-asmatica e solo per 32 è stato possibile ricostruire lo stato di salute nei giorni precedenti il decesso, riscontrando un'esacerbazione asmatica per 10 di essi, il che conferma come tale associazione possa aumentare il rischio di anafilassi severa. Di notevole interesse sono i dati mostrati da Calvani et al. derivanti da uno studio prospettico multicentrico nazionale promosso dalla Commissione *Allergia Alimentare e Anafilassi* della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP), condotto negli anni 2005-2006 e che ha coinvolto 29 centri allergologici pediatrici italiani (13). Sono stati arruolati in totale 163 bambini (età media, 4 anni) quasi tutti con storia di anafilassi cibo-indotta (solo 2 casi sono stati definiti esercizio-dipendenti). Il 36% dei bambini aveva presentato almeno un episodio di asma nella propria vita. Distinguendo gli episodi di anafilassi in lieve (n= 10; 17%), moderata (n= 29; 49%) e severa (n= 20; 34%), è stato possibile osservare come la presenza di asma fosse significativamente associata ad una maggiore severità della reazione anafilattica ($p = 0.01$). È importante sottolineare come la presenza di una pregressa storia di asma possa raddoppiare il rischio di sintomi respiratori quali dispnea e *wheezing* e aumentare di 7 volte il rischio di arresto respiratorio; infatti, 7 dei 9 pazienti che avevano avuto arresto respiratorio presentavano storia di asma.

Hoffer et al. hanno analizzato la storia clinica dei pazienti con diagnosi di anafilassi ricoverati da gennaio 1993 a dicembre 2004 presso l'ospedale pediatrico Schneider in Israele (14). Durante tale periodo di tempo sono stati osservati 92 pazienti di età compresa tra 14 giorni e 18 anni (età media, 7.4 anni). Di questi, 16 pazienti (17%) avevano già avuto un precedente episodio di anafilassi e solo uno aveva fatto uso di adrenalina auto-iniettabile durante il secondo attacco. Nessun episodio era stato fatale, ma in 7 casi è stato necessario il ricovero in terapia intensiva pediatrica con intubazione da 1 fino a 4 giorni. Quarantotto pazienti (52%) presenta-

vano in anamnesi una patologia allergica e, in particolare, la diagnosi di asma era presente in 32 di essi (35%). La presenza di patologie atopiche in questa casistica era comune nei pazienti con anafilassi cibo-indotta ma non in quella scatenata dal veleno di imenotteri.

Un'altra importante ed ampia casistica è quella descritta da Worm et al., che hanno preso in esame una popolazione di 1985 pazienti, provenienti da 83 centri allergologici di Germania, Austria e Svizzera, con età compresa tra 0 e 87 anni, per un totale di 2012 reazioni anafilattiche, di cui nessuna fatale (15). Il questionario compilato al termine dello studio evidenzia che il principale *trigger* era rappresentato dalle punture di insetto (50%), seguite da alimenti (24%) e farmaci (17%). I pazienti avevano presentato con maggior frequenza reazioni cutanee (84%), seguite da quelle cardiovascolari (72%) e respiratorie (40%), riscontrando una maggiore prevalenza di manifestazioni cardiovascolari nei casi in cui il *trigger* era rappresentato dalla puntura di insetto e di sintomi respiratori nei casi di anafilassi cibo-indotta. I principali fattori di rischio erano rappresentati dall'età, con aumento del rischio al progredire dell'età, e dalla presenza di concomitanti allergopatie; il 15% dei pazienti presentava asma concomitante e il 32% altre allergopatie, sottolineando l'importanza anche della rinocongiuntivite (22% dei pazienti) e della dermatite atopica (8% dei pazienti) tra i fattori di rischio per anafilassi.

Ricci et al. hanno condotto uno studio retrospettivo su 65 bambini e adolescenti con diagnosi di reazione anafilattica seguiti da gennaio 2000 a giugno 2013 presso l'Ambulatorio di Allergologia pediatrica dell'ospedale Sant'Orsola-Malpighi di Bologna (16). L'età media in cui si era verificato il primo episodio di anafilassi era di 6 anni; 30 episodi (43%) si sono verificati in bambini di età compresa tra 0 e 5 anni, 29 (41%) tra 6 e 11 anni e 11 (16%) in adolescenti (12-16 anni). Di questi episodi, 32 (46%) sono stati definiti come lievi, 34 (49%) moderati e 4 (6%) severi, di cui solo 1 è stato fatale. Sessantuno pazienti (94%) presentavano anamnesi positive per una malattia allergica ed in particolare 22 (34%) avevano asma. Cinquantasette episodi (81%) sono stati scatenati dal cibo e vi era un'associazione statisticamente significativa con la presenza di sintomi respiratori durante gli attacchi e di diagnosi di asma ($p = 0.003$). La presenza di asma è risultata infine significativamente associata con reazioni anafilattiche moderate e severe ($p = 0.008$), evidenziando una maggior severità delle reazioni anafilattiche nei pazienti asmatici. Infine, 5 episodi (7%) sono stati indotti dal veleno di imenotteri, 1 da farmaci, 1 da lattice ed 1 da immunoterapia specifica.

Xu et al. hanno eseguito un'analisi retrospettiva dei 92 casi di morte per anafilassi registrati in Ontario tra il 1986 e il 2011 (17). Il *range* di età era compreso tra 9 e 86 anni; 79 erano adulti (età media, 52 anni), mentre i casi pediatrici erano 12 (10 di età compresa tra 11 e 18 anni). Il principale *trigger* era rappresentato dal cibo (43%), seguito da punture di insetto (33%) e farmaci e mezzi di contrasto (17%), mentre nel 7% dei casi non è stato possibile identificare l'agente scatenante. I casi pediatrici erano tutti cibo-indotti. Il *range* di età per le anafilassi da alimenti era di 9-78 anni, 25-77 anni per quelle da puntura di insetto, 39-86 anni per quelle da farmaci e 51-83 anni per le idiopatiche. I pazienti con una sicura diagnosi di asma erano 26 (28%), di cui 8 (9%) con scarso controllo dei sintomi e 3 con asma lieve e ben controllato; per 64 pazienti (70%) non era riportata alcuna informazione in merito all'asma, mentre per 15 pazienti non era noto il grado di severità dell'asma; infine, in 2 casi la diagnosi di asma era stata esclusa. Non è stata effettuata un'analisi dei soli casi pediatrici.

Turner et al. hanno studiato l'andamento dei ricoveri per anafilassi e della severità degli episodi nel Regno Unito tra il 1992 e il 2012 (18). Mentre il numero di casi di anafilassi è risultato in aumento nel tempo, quello dei decessi correlati è invece risultato stabile, con un'incidenza dello 0.047 per 100.000 abitanti/anno. In 124 casi era riportata un'anafilassi mortale da alimento, ma il *trigger* specifico è stato identificato solo in 95 (77%), di cui 69 (73%) con anafilassi da arachidi o frutta secca. In pazienti che presentavano una concomitante diagnosi di asma erano 97 (78%). Quando il fattore scatenante era un alimento, il rapporto fra ricoveri in ospedale ed episodi fatali era più elevato nel gruppo di età fino a 4 anni (quasi 6:1), valore che tendeva a diminuire nelle età successive per arrivare ad 1 nel gruppo 10-14 anni, individuando questa fascia di età pediatrica come quella maggiormente a rischio.

L'importanza della presenza in anamnesi di una patologia allergica quale fattore di rischio per anafilassi è indiscussa (6, 19), come sottolineato in tutte le linee guida sull'anafilassi, compresa quella recente dell'EAACI (1). La presenza di malattie atopiche, in particolare di asma, può essere un predittore clinico del rischio di anafilassi. Asma e anafilassi condividono nella maggior parte dei casi la patogenesi allergica IgE-mediata; questo aspetto evidenzia già uno stretto legame tra le due patologie, in quanto lo stesso allergene può costituire un fattore che può scatenare l'una o l'altra o entrambe contemporaneamente.

Nella casistica di Gonzalez-Perez et al, costituita di 177.000 e 200.000 pazienti con e senza asma rispettivamente, sono stati registrati 382 episodi di anafilassi ed è stato rilevato che l'incidenza di reazioni sistemiche era maggiore nei pazienti con asma (20). Infatti, 262 episodi sono stati registrati in pazienti asmatici e 120 in pazienti non asmatici, con un'incidenza di 50.45 casi di anafilassi ogni 100,000 pazienti nel primo gruppo e di 21.28 casi ogni 100,000 pazienti nel secondo gruppo.

Nonostante l'associazione tra asma e anafilassi sia ormai universalmente nota, sono ancora pochi in letteratura gli studi che riportano chiari dati a riguardo, specie in riferimento all'età pediatrica. Dai dati riportati in tabella 1 è possibile notare come la percentuale di pazienti con anafilassi che presenta una concomitante diagnosi di asma è estremamente variabile e legata, in molti casi, al disegno dello studio e alle modalità di raccolta dati; se si analizzano i casi mortali, la presenza di asma è estremamente elevata, mentre negli studi senza episodi mortali è decisamente più bassa.

Tab. 1. Casistiche di pazienti con reazione anafilattica per le quali è disponibile il dato anamnestico dell'associazione con asma e del numero di anafilassi fatali.

Autore	N° episodi di anafilassi	N° pazienti	Età (anni)	% pazienti asmatici	N° anafilassi fatali
<i>Dibs et al. 1997 (7)</i>	55	50	1-19	28.0	0
<i>Novembre et al. 1998 (8)</i>	95	76	0-16	40.8	0
<i>Bock et al. 2001 (10)</i>	32	32	2-33	75.0	32
<i>Cianferoni et al. 2004 (11)</i>	46	46	1-18	43.0	0
<i>Pumphrey et al. 2007 (12)</i>	48	48	0-85	89.5	48
<i>Calvani et al. 2011 (13)</i>	163	163	0-18	36.0	0
<i>Hoffer et al. 2011 (14)</i>	92	92	0-18	35.0	0
<i>Worm et al. 2012 (15)</i>	2012	1985	0-87	15.0	0
<i>Ricci et al. 2014 (16)</i>	65	65	0-18	34.0	1
<i>Xu et al. 2014 (17)</i>	92	92	52 (media)	28.0	92
<i>Turner et al. 2015 (18)</i>	124	124	25 (media)	78.0	124

Differenze significative e degne di nota si riscontrano anche all'interno del gruppo dei pazienti asmatici. Tra di essi infatti vanno distinti i casi con asma lieve da quelli con asma severo. Diversi studi evidenziano come la più stretta associazione tra anafilassi ed asma si riscontri in quei pazienti con asma scarsamente controllato. Nello studio condotto da Gonzalez-Perez et al., tra i pazienti asmatici 131,872 (74,5%) presentavano asma non severo, mentre i restanti 45,103 (25,5%) avevano asma severo (20). La prevalenza dei 262 episodi di anafilassi era pari

a 43.01 casi su 100,000 e 65.35 su 100,000 pazienti nei gruppi con asma non severo e severo rispettivamente, confermando il fatto che i pazienti con asma severo sono più a rischio di anafilassi rispetto ai pazienti con asma non severo.

Un ulteriore dato indiretto è l'analisi dell'associazione tra asma e prescrizione di adrenalina o ricoveri ospedalieri per anafilassi. Lo studio di Elizur et al. ha dimostrato che i pazienti con allergia alle proteine del latte vaccino e concomitante diagnosi di asma sottoposti a immunoterapia orale oltre ad avere più frequentemente anafilassi rispetto ai pazienti non asmatici ($p = 0.003$), hanno anche fatto uso maggiore di adrenalina iniettabile ($p = 0.004$) (21). Nei pazienti con asma sono inoltre risultati più frequenti l'accesso in Pronto Soccorso (68.3% *versus* 51.6%; $p = 0.002$) ed i ricoveri ospedalieri (32.7% *versus* 18.3%; $p = 0.003$) rispetto ai non asmatici.

ANAFILASSI, ASMA E ALLERGIA ALIMENTARE

Il legame tra asma e anafilassi si accentua in particolare quando è presente in concomitanza l'allergia alimentare, soprattutto alle arachidi e alla frutta secca. L'allergia alimentare sembra essere un fattore di rischio per l'insorgenza di un'asma potenzialmente fatale e, viceversa, l'asma sembra essere un fattore di rischio per una severa reazione sistemica, anche fatale, agli allergeni alimentari. Dal confronto con i bambini non asmatici, quelli con asma hanno un rischio quattordici volte maggiore di avere una reazione severa agli alimenti. Inoltre, i pazienti allergici a più di un alimento, necessitano più frequentemente di ricoveri ospedalieri ed accessi in Pronto Soccorso e presentano un maggior utilizzo di steroidi (22-24).

Rudders et al. hanno identificato tutti i bambini che si sono presentati al pronto soccorso dell'ospedale del Massachusetts o all'ospedale Pediatrico di Boston con una reazione allergica acuta scatenata da un alimento tra gennaio 2001 e dicembre 2006, valutando così la storia clinica di 605 bambini (25). Centonovantuno avevano età inferiore ai 2 anni (di cui 22% con asma), 171 un'età compresa tra 2 e 5 anni (42% con asma), 150 dai 6 agli 11 anni (73% con asma) e 145 dai 12 ai 18 anni (54% con asma).

In uno studio effettuato su 194 bambini di età inferiore ai 6 anni con allergia alle proteine del latte vaccino sottoposti ad immunoterapia, 101 avevano asma (21). Gli Autori concludevano che i pazienti con allergia alimentare ed asma presentavano più frequentemente reazioni anafilattiche rispetto ai pazienti con allergia alimentare isolata (84.2% *versus* 64.5%; $p = 0.003$). È emersa inoltre una differenza statisticamente significativa anche nelle percentuali di accessi in pronto soccorso (68.3% *versus* 51.6%; $p = 0.02$) e di ricoveri ospedalieri (32.7% *versus* 18.3%; $p = 0.03$). I pazienti asmatici avevano quindi un maggior rischio di anafilassi ed avevano maggior necessità di adrenalina durante la fase di induzione dell'immunoterapia ($p = 0.004$).

DISCUSSIONE

Seppure siano ancora pochi gli studi in letteratura ed effettuati su casistiche numericamente limitate, sono nettamente prevalenti i dati a favore dell'associazione tra asma e anafilassi. Tuttavia dobbiamo distinguere 3 tipi di studi: quelli che analizzano i casi di anafilassi mortale, quelli che studiano le casistiche di centri di allergologia (da soli o associati) e quelli che ricavano dati da diagnosi di anafilassi oppure di allergia alimentare effettuate durante accessi in ospedale o dipartimenti di emergenza. È evidente che, essendo diverso il tipo di popolazione studiata, anche le percentuali di associazione fra le due condizioni possono essere nettamente diverse.

L'analisi dei dati ricavati da casistiche allergologiche pediatriche evidenzia una percentuale di associazione fra il 30 ed il 40 %, con una tendenza a osservare percentuali più basse nella fascia di età minore (25). L'associazione però non sembra casuale, ma costituisce un elemento aggravante il quadro di anafilassi (16); confrontando la frequenza di asma nei casi di anafilassi lieve, moderata e severa arruolati da Calvani et al. ($n = 163$), si osserva un progressivo incremento della prevalenza di asma con l'aumentare della severità del quadro anafilattico (27%

nelle forme lievi, 32% nelle moderate e 57% nelle severe; $p = 0.01$) (13). Una pregressa storia di asma raddoppia il rischio di sintomi respiratori quali dispnea e *wheezing* ed aumenta di sette volte il rischio di un arresto respiratorio (13).

Un'ulteriore conferma di questa associazione proviene dagli studi in cui sono stati analizzati episodi di anafilassi fatale, con percentuali di associazione che oscillano tra il 75% ed il 90% (tabella 1). L'unico dato discordante deriva dallo studio di Xu et al., in cui però soltanto per 26 pazienti su 92 (28%) è stato possibile accertare la presenza di una storia di pregressa asma, mentre per il 70% dei casi non vi erano elementi di certezza (17). Ciò potrebbe spiegare come mai la percentuale di soggetti asmatici in questa casistica si discosti da quella di altri studi incentrati su casi di anafilassi fatale.

Poiché l'anafilassi in età pediatrica è prevalentemente indotta da alimenti, ci sono dati che sembrano orientare per la presenza di fattori di rischio aggiuntivi. Dal confronto con i bambini non asmatici, quelli con asma hanno un rischio quattordici volte maggiore di avere una reazione severa agli alimenti. Inoltre, i pazienti allergici a più di un alimento necessitano più frequentemente di ricoveri ospedalieri ed accessi in Pronto Soccorso e presentano un maggior utilizzo di steroidi. L'allergia alimentare sembra essere un fattore di rischio per l'insorgenza di un'asma potenzialmente severa e, viceversa, l'asma sembra essere un fattore di rischio per una severa reazione sistemica, anche fatale, agli allergeni alimentari (22-24). Inoltre, i pazienti con allergia alimentare ed asma presentano più frequentemente reazioni anafilattiche rispetto ai pazienti con allergia alimentare isolata (21). Vi è inoltre un'aumentata prevalenza del numero di accessi in pronto soccorso e di ricoveri ospedalieri. In pazienti asmatici hanno quindi un maggior rischio di anafilassi e necessitano più frequentemente di adrenalina durante l'induzione dell'immunoterapia.

In conclusione, pur essendo pochi e disomogenei, come già sottolineato, i dati in letteratura sembrano sufficienti, a nostro avviso, per confermare un legame fra anafilassi ed asma. Meno robuste, anche se molto probabili, sono le evidenze a supporto dell'ipotesi che l'asma possa rappresentare un ulteriore fattore di rischio per anafilassi in presenza di allergia alimentare. Molto c'è tuttavia ancora da indagare, specie in età pediatrica, che costituisce l'unica fascia di età da cui può prendere avvio una campagna di prevenzione. Per le ragioni esposte, considerando che l'anafilassi è fortunatamente un quadro clinico relativamente raro, è importante impostare studi prospettici numericamente significativi, probabilmente attraverso la creazione di registri nazionali, per ottenere dati più robusti a supporto delle evidenze e per il miglioramento della gestione clinica dei pazienti a rischio.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. *Anaphylaxis: guidelines from European Academy of Allergy and Clinical Immunology*. *Allergy* 2014; 69: 1026-1045.
- (2) Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, et al. *International consensus on (ICON) anaphylaxis*. *World Allergy Organization Journal* 2014;7: 9.
- (3) Panesar SS, Javad S, De Silva D, et al. *The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review*. *Allergy* 2013; 68: 1353-1361.
- (4) Simons FE. *Anaphylaxis*. *J Allergy Clin.Immunol* 2010; 125: 161-181.
- (5) Pumphrey RS, Roberts IS. *Postmortem findings after fatal anaphylactic reactions*. *J Clin Pathol* 2000; 53: 273-276.
- (6) 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: S483-523.

- (7) Dibs S, Baker MD. *Anaphylaxis in Children: A 5-Year Experience*. Pediatrics 1997; 99: E7.
- (8) Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, et al. *Anaphylaxis in children: clinical and allergologic features*. Pediatrics 1998; 101: E8.
- (9) Pumphrey RS. *Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions*. Clin Exp Allergy 2000; 30: 1144–1150.
- (10) Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson H. *Fatalities due to anaphylactic reactions to food*. J Allergy Clin Immunol 2001; 107: 191-193.
- (11) Cianferoni A, Novembre E, Pucci N, et al. *Anaphylaxis: a 7-years follow-up survey of 46 children*. Ann Allergy Asthma Immunol 2004; 92: 464-468.
- (12) Pumphrey RS, Gowland MH. *Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006*. J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 1018-1019.
- (13) Calvani M, Cardinale F, Martelli A, et al. *Risk factors for severe pediatric food anaphylaxis in Italy*. Pediatr Allergy Immunol 2011; 22: 813-819.
- (14) Hoffer V, Scheuerman O, Marcus N, et al. *Anaphylaxis in Israel: experience with 92 hospitalized children*. Pediatr Allergy Immunol 2011; 22:172-177.
- (15) Worm M, Edenharter G, Ruëff F, et al. *Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe*. Allergy 2012; 67: 691-698.
- (16) Calamelli E, Mattana F, Cipriani F, et al. *Management and treatment of anaphylaxis in children: still too low the rate of prescription and administration of intramuscular epinephrine*. Int J Immunopathol Pharmacol 2014; 27: 597-605.
- (17) Xu YS, Kastner M, Harada L, et al. *Anaphylaxis-related deaths in Ontario: a retrospective review of cases from 1986 to 2011*. Allergy Asthma Clin Immunol 2014; 10: 38.
- (18) Turner PJ, Gowland MH, Sharma V, et al. *Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: An analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992-2012*. J Allergy Clin Immunol 2015; 135: 956-963.
- (19) Tang ML, Osborne N, Allen K. *Epidemiology of anaphylaxis*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009; 9: 351-356.
- (20) Gonzalez-Perez A, Aponte Z, Vidaurre CF, et al. *Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: A United Kingdom database review*. J Allergy Clin Immunol 2010; 125: 1098-1104.
- (21) Elizur A, Goldberg MR, Levy MB, et al. *Oral Immunotherapy in cow's milk allergic patients: course and long-term outcome according to asthma status*. Ann Allergy Asthma Immunol 2015; 114: 240-244.
- (22) Beausoleil JL, Fiedler J, Spergel JM. *Food intolerance anche childhood asthma: what is the link?* Paediatr Drugs 2007; 9: 157-163.
- (23) Rance F, Micheau P, Marchac V, et al. *Food allergy and asthma in children*. Rev Pneumol Clin 2003; 59: 109-113.
- (24) Wang J, Visness CM, Sampson HA. *Food allergen sensitization in inner-city children with asthma*. J Allergy Clin Immunol 2005; 115: 1076-1080.
- (25) Rudders SA, Banerji A, Clark S, et al. *Age-related differences in the clinical presentation of food-induced anaphylaxis*. J Pediatr 2011; 158: 326-328.