

Gestione dell'anafilassi in Pronto Soccorso

Paolo Borrelli*^o, Massimo Pesenti Campagnoni*

*Medicina e Chirurgia d'Urgenza e Accettazione, Ospedale Regionale, Aosta

^oAmbulatorio di Allergologia, Medicina e Chirurgia d'Urgenza e Accettazione, Ospedale Regionale, Aosta

SINTESI

L'anafilassi è una sindrome clinica acuta, improvvisa, sistemica. Essa è dovuta a una reazione da ipersensibilità grave e pericolosa per la vita a tutte le età. L'anafilassi dipende dal rilascio in circolo di mediatori chimici liberati da mastociti o da basofili attivati dopo una reazione allergica o senza il diretto coinvolgimento del sistema immunitario. L'anafilassi può evolvere, più o me-

no velocemente, da manifestazioni cutanee a reazioni d'organo molteplici, culminando in asma severo, ipotensione e shock. In questo lavoro vengono presentati due casi clinici con l'intento di proporre, in base alle attuali evidenze, il migliore approccio terapeutico possibile e le istruzioni da fornire al paziente dopo la dimissione dal reparto d'emergenza.

Caso clinico 1

Il signor L.L. di anni 39, contadino, anamnesi remota silente per patologie significative, giunge in Pronto Soccorso diaforetico, pallido, lamentando astenia, addominalgie crampiformi, dispnea e senso d'ostruzione al giugulo. Presenta orticaria diffusa, associata a edema palpebrale bilaterale. Riferisce di esser stato punto mezz'ora prima all'avambraccio destro da un imenottero non meglio specificato mentre lavorava nella sua vigna. Non si rileva alcun pungiglione in sede. Il paziente esclude reazioni analoghe in passato e ci informa di non assumere farmaci quotidianamente. Egli viene fatto subito accomodare in posizione supina, ad arti inferiori sollevati. Si rilevano: frequenza respiratoria aumentata, ipotensione arteriosa (80/45 mmHg), saturazione d'ossigeno in aria ambiente pari al 93%. Il faringe è iperemico con edema uvulare. I toni cardiaci sono tachicardici e il murmure vescicolare è modestamente ridotto ubiquitariamente. Si somministra ossigenoterapia, si reperiscono due linee venose periferiche e si esegue adrenalina intramuscolo 0,5 ml alla diluizione 1 : 1000. Il paziente risponde rapidamente alla terapia e le condizioni migliorano. Si infondono inoltre ringer lattato 500 ml ev, idrocortisone 100 mg ev e clorfenamina 10 mg ev lentamente. Il paziente viene trattenuto in osservazione clinica sotto monitoraggio elettrocardiografico e dei parametri vitali. Quattro ore dopo, in pieno benessere, il paziente lamenta nuovamente astenia, diaforesi, dispnea e ripresenta ipotensione.

Grazie a un'ulteriore dose di adrenalina intramuscolo 0,5 ml alla diluizione 1 : 1000, bolo di liquidi cristalloidi e ossigeno si risolve nuovamente la sintomatologia. Il soggetto è dimesso 12 ore dopo con la prescrizione di steroidi e antistaminici per os da assumere nei giorni successivi e di adrenalina autoiniettabile avendone spiegato e verificato la corretta tecnica d'inoculazione. Si prenota inoltre una visita allergologica ambulatoriale da eseguire nelle settimane successive. Si pone così diagnosi di allergia al veleno di vespa germanica e di conseguenza si intraprende l'immunoterapia specifica sottocutanea. Recentemente il paziente è stato punto da una vespa con esclusiva reazione locale eritematosa.

Caso clinico 2

M.G., di anni 49, giunge in Pronto Soccorso, proveniente dall'ambulatorio di odontoiatria del nostro ospedale perché durante un'estrazione dentaria ha iniziato a lamentare parestesie periorali, senso di ostruzione in sede laringea, edema labiale e della lingua. Durante il trasferimento la paziente manifesta una perdita di conoscenza con incontinenza sfinterica. Nel recente passato era avvenuta una reazione avversa cutanea dopo anestesia locale con lidocaina eseguita per l'exeresi di un nervo. Il marito ci riferisce che la consorte assume sinvastatina 20 mg/die ed enalapril 20 mg/die, che da un anno circa non può mangiare kiwi, castagne, pomodori crudi e banane per la comparsa di edema delle labbra e della lingua, che

da alcune settimane soffre di prurito e bruciore agli occhi se svolge le pulizie di casa e che in occasione di una festa ha manifestato edema delle labbra dopo aver gonfiato dei palloncini per addobbare la casa. La paziente è confusa, parzialmente collaborante, pallida, sudata. In posizione supina, con gli arti inferiori sollevati si rilevano: pressione arteriosa di 75/50 mmHg, frequenza cardiaca pari a 120 battiti al minuto, frequenza respiratoria di 20 atti al minuto e saturazione d'ossigeno del 90%. Si pratica adrenalina intramuscolo 0,5 ml alla diluizione di 1 : 1000, nel frattempo, reperite due vene periferiche, si infondono 1000 ml di liquidi cristalloidi, idrocortisone 100 mg endovena, antistaminico parenterale e si somministra ossigenoterapia ad alti flussi.

Dopo il rapido miglioramento e un periodo di osservazione di 12 ore, la paziente viene dimessa con terapia cortisonica e antistaminica per os da assumere per i successivi cinque giorni. Le si consiglia inoltre di non ingerire alimenti o farmaci diversi da quelli noti per esser ben tollerati fino ad avvenuta valutazione allergologica. I test cutanei confermano una reale tolleranza nei confronti degli anestetici locali. Essi dimostrano però un'allergia al lattice della gomma che chiarisce sia l'edema labiale dopo aver gonfiato i palloncini, sia la sindrome orale allergica ai frutti sopra descritti (di cui è nota la reattività crociata con gli allergeni della *Hevea brasiliensis*, pianta da cui si estrae il lattice), sia i sintomi lamentati in casa, nelle vicinanze di una stella di natale (*Euphorbia pulcherrima*), pianta ornamentale apparentata botanicamente con *Hevea brasiliensis*. Si è optato per la sospensione dell'enalapril a favore di valsartan e da alcuni mesi è stata intrapresa la terapia desensibilizzante sublinguale per il lattice della gomma.

Vi è consenso unanime sulla definizione di anafilassi?

Nonostante il fenomeno dell'anafilassi sia stato descritto da Portier e Richet più di cento anni fa¹, non vi è consenso unanime sulla sua definizione. Il punto della discordia è essenzialmente se considerare l'orticaria generalizzata con o senza angioedema come semplice reazione allergica acuta o come primo stadio dell'anafilassi.

Secondo la revisione della nomenclatura delle reazioni allergiche redatta nel 2001 dall'Accademia Europea di Allergologia e Immunologia Clinica (EAACI)², l'anafilassi è considerata una «reazione d'ipersensibilità grave, pericolosa per la vita, generalizzata o sistemica. Di norma essa procede gradualmente iniziando con orticaria o angioedema, evolvendo in reazione d'organo molteplice spesso accompagnata da asma severo e culminate in ipotensione e shock». Gli

Autori specificano che non è necessaria la presenza di grave ipotensione e broncospasmo per definire una reazione come anafilattica.

Come viene classificata?

Il termine anafilassi allergica dovrebbe esser usato quando è possibile determinare una patogenesi immunologica dipendente dall'attività degli anticorpi IgE (anafilassi allergica IgE-mediata) o provocata da immunocomplessi IgG, complemento o da meccanismi cellulomediati (anafilassi allergica non IgE-mediata). Tutte le reazioni a patogenesi non immunologica, in passato definite anafilattoidi, dovrebbero esser indicate come anafilassi non allergica (Figura 1).

Qual è l'incidenza?

Difficile è stabilire la reale incidenza dell'anafilassi fino a quando la sua definizione, il corretto utilizzo delle codificazioni ICD (*International Classification of Diseases*) e i criteri diagnostici non saranno condivisi e applicati universalmente³. Infatti, gli studi epidemiologici differiscono non solo per le diverse caratteristiche delle popolazioni in esame, ma soprattutto per la non unanime definizione di anafilassi. Anche se sottostimata, sicuramente la sua incidenza è in aumento nei Paesi occidentali per tutte le fasce d'età e per entrambi i sessi. Si suppone che il suo aumento sia associato al particolare stile di vita dei Paesi benestanti che comporta un incremento dell'atopia, al sempre maggiore consumo di farmaci e al cambiamento delle abitudini alimentari. Dai pochi studi reperiti in letteratura l'incidenza stimata dell'anafilassi nella popolazione generale varia tra 10 e 21 casi/100.000 abitanti per anno^{4,5}. Da studi retrospetti-

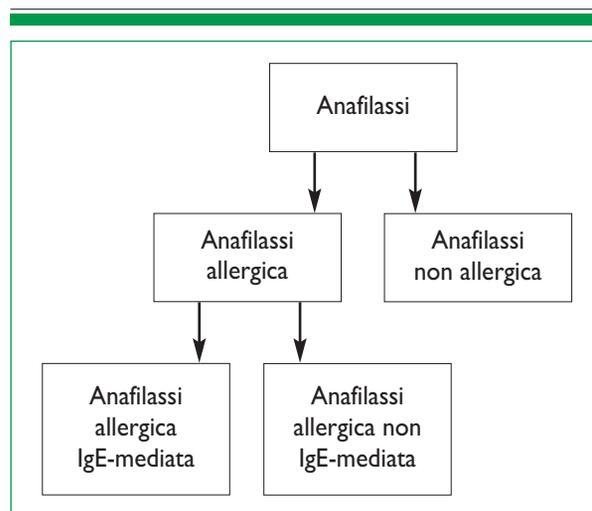


Fig. 1 - Anafilassi, classificazione eziopatogenetica (Revisione della nomenclatura delle reazioni allergiche da parte dell'EAACI)².

vi risulta che l'incidenza dell'anafilassi nei reparti d'emergenza americani e inglesi ammonta a un caso su 1100-2300 accessi^{6,7}, con un aumento di circa 7 volte in poco più di un decennio⁸. Anche per l'anafilassi fatale si dispone di dati probabilmente sottostimati (come considerare alcune morti improvvise e alcune morti a eziologia dubbia?). Secondo uno studio, circa la metà delle 164 morti per anafilassi da causa accertata nel Regno Unito in un periodo di 8 anni è da attribuire a causa iatrogena, le rimanenti sono da dividere quasi equamente tra il veleno d'imenotteri e gli alimenti⁹.

Quali sono i meccanismi che la provocano?

Durante l'anafilassi i mastociti tissutali e i basofili circolanti si attivano liberando numerosi mediatori chimici. Queste cellule effettrici possono essere stimolate da vari meccanismi. Il primo dipende dal riconoscimento diretto di un allergene da parte delle IgE specifiche situate sulla loro membrana. Gli altri avvengono senza il coinvolgimento delle IgE, ma per attivazione del sistema del complemento da parte di sostanze esogene (alcuni farmaci, mezzi di contrasto, protamina) o endogene (triptasi), per diretta attivazione cellulare non immunomediata (sostanze ipersmolari, mezzi di contrasto, anestetici generali, sforzo fisico), per alterato metabolismo dell'acido arachidonico (aspirina e FANS) ovvero per cause non meglio specificabili.

L'istamina, la triptasi, la callicreina, l'eparina sono alcuni dei mediatori chimici preformati, depositati in granuli secretori citoplasmatici e quindi liberati in circolo a seguito di stimolazione. Altre molecole quali la prostaglandina D₂ (PGD₂), i leucotrieni C₄, D₄, E₄ (LTC₄, LTD₄, LTE₄), alcune interleuchine e il *Platelet Activating Factor* (PAF) sono invece sintetizzati *de novo* e liberati nell'ambiente extracellulare successivamente. I mediatori chimici dell'anafilassi agiscono sulla muscolatura liscia dei vasi a livello cutaneo e mucosale, aumentano la permeabilità vascolare, provocano infiammazione e danno d'organo con conseguente ipovolemia, broncospasmo, effetto inotropo negativo, ipertono vagale. Si comprendono quindi i sintomi e le manifestazioni cliniche di orticaria, angioedema, dispnea e grave ipotensione. Alcuni dati sperimentali e clinici indicano che il cuore umano può essere sia la sede sia il bersaglio finale dell'anafilassi¹⁰. Ciò può avvenire in particolare nei pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa e ischemica. Tali soggetti, rispetto alla popolazione sana, presentano un numero maggiore di mastociti cardiaci tra i miociti, nella tonaca avventizia e nella placca aterosclerotica¹⁰.

Quali sono le cause più frequenti?

Farmaci, alimenti, veleni d'imenotteri, pollini, miceti, acari, elminti sono le principali cause d'anafilassi. La lista delle sostanze iatrogene che possono provocare anafilassi allergica o non allergica è in costante aumento vista la continua commercializzazione di nuove molecole. I farmaci più frequentemente coinvolti sono le penicilline, le cefalosporine, i sulfamidici, le tetracicline, i FANS, gli ACE-inibitori, gli anestetici generali, gli antisieri, gli ormoni, i mezzi di contrasto. Non va dimenticato il lattice della gomma, seconda causa d'anafilassi intraoperatoria nell'età adulta e prima nell'età pediatrica. Il veleno di alcuni imenotteri appartenenti alla famiglia delle api (*Apis mellifera*) o delle vespe (*Vespa crabro*, *Vespula germanica*, *Polistes dominulus*) può provocare gravi reazioni sistemiche in soggetti predisposti e appartenenti a particolari categorie lavorative a rischio (vigili del fuoco, giardinieri, contadini...).

Nel caso d'anafilassi da cibo sono abitualmente coinvolte le proteine di cereali, latte, uova, pesce, crostacei, gruppo "noci e semi", ma anche gli allergeni di alcuni frutti o vegetali se ingeriti crudi (per questi ultimi avviene spesso una reazione crociata da analogia strutturale tra le proteine dei cibi e gli allergeni di alcuni pollini). Due particolari forme d'anafilassi sono quelle indotte da sforzo fisico e da sforzo fisico postprandiale (quest'ultima ancora suddivisa in dipendente o non dipendente dall'ingestione di cibo specifico). La loro patogenesi è in parte ancora da chiarire. In esse l'esercizio fisico, in concomitanza di una determinata temperatura esterna, del grado d'umidità, senza o con l'assunzione di cibo e alcol, determina la reazione sistemica. Infine, in circa il 30% dei casi l'eziologia dell'anafilassi non è determinata con certezza (anafilassi idiopatica) non solo nell'immediatezza dell'evento acuto, ma anche dopo successive indagini allergologiche.

Quali sono le caratteristiche cliniche?

L'anafilassi è quasi sempre imprevedibile, a volte evitabile in soggetti con precedenti reazioni da analogia eziologica. Colpisce qualsiasi fascia d'età e in qualsiasi area geografica. I quadri clinici e la sua gravità variano in funzione delle caratteristiche del soggetto (sensibilità, predisposizione genetica, età, comorbidità, terapie concomitanti) e dipendono dall'entità, dalla rapidità e dalla via tramite cui avviene l'esposizione. Importante risulta il luogo ove avviene la reazione che condiziona la rapidità del soccorso medico. Reazioni più gravi avvengono in pazienti affetti da asma bronchiale, cardiomiopatia ischemica o dilatativa, età avanzata (eccetto l'anafilassi da cibo che è più frequente nelle prime tre



decadi d'età), concomitante terapia con ACE-inibitori e beta-bloccanti^{11,12}. Il tempo di latenza tra l'esposizione e l'esordio della sintomatologia può variare da pochi secondi a oltre un'ora, ma in genere è inferiore a 10 minuti; esso è in rapporto alla modalità di esposizione e risulta esser più breve se l'allergene viene introdotto per via parenterale. La diagnosi d'anafilassi è praticamente solo clinica, coadiuvata quando possibile dall'anamnesi remota e prossima; il laboratorio può confermare la diagnosi dopo l'episodio determinando elevate concentrazioni plasmatiche di triptasi (entro le prime 24 ore) e urinarie di metilistamina. La sintomatologia dell'anafilassi appare polimorfa, a volte complessa e insidiosa. Nelle forme a esordio più lento si possono manifestare sintomi prodromici quali astenia, stato d'ansia e malessere, tale stadio evolve verso il repentino coinvolgimento di:

- **cute e mucose:** prurito, orticaria, angioedema, rash morbilliforme, orripilazione, congiuntivite, lacrimazione, edema delle labbra, della lingua e dell'uvula;
- **apparato gastrointestinale:** nausea, addominalgie, vomito, diarrea;
- **apparato respiratorio:** rinorrea, ostruzione nasale, prurito nasale e canali auricolari, disфонia, raucedine, voce bitonale, tosse secca, stridore, oppressione in gola, dispnea, sibili, cianosi;
- **apparato circolatorio e nervoso:** diaforesi, presincope, sincope, confusione, incontinenza, dolore toracico, aritmie, shock.

La diagnosi clinica d'anafilassi nei casi tipici è relativamente semplice per il medico esperto. La diagnosi differenziale risulta a volte complicata quando è necessario escludere altre sindromi che si associano a manifestazioni cutanee, perdita di coscienza, ipotensione e *distress* respiratorio (Tabella 1).

In un quinto circa di casi l'anafilassi anziché decorere come un evento unico si può ripresentare a distanza di 2-8 ore dopo il termine della reazione iniziale (anafilassi *bifasica*), in assenza di una nuova esposizione all'agente causale e indipendentemente dal trattamento farmacologico precedente¹³. L'anafilassi si definisce *protratta* quando i sintomi e segni, in particolare l'ipotensione, sono ribelli al trattamento e perdurano molte ore, anche fino a 24, con prognosi frequentemente infausta.

Esiste una classificazione dell'anafilassi secondo un criterio di gravità?

La prima classificazione per gravità delle reazioni allergiche è stata formulata da Müller (Tabella 2); essa è utilizzata soprattutto dallo specialista ambulatoriale per stabilire l'indicazione alla immunoterapia spe-

TAB. 1

Anafilassi, diagnosi differenziale.

Cause respiratorie	Aspirazione di corpo estraneo, epiglottidi, embolia polmonare massiva
Cause cardiovascolari	Infarto miocardio, aritmie, shock ipovolemico, ipotensione da crisi vagale
Cause SNC	<i>Ictus cerebri</i> , convulsioni, overdose di droghe
Cause endocrino-metaboliche	Ipoglicemia, sindrome carcinoide, feocromocitoma
Altre	Crisi isterica, <i>vocal cord dysfunction</i> , mastocitosi, orticaria idiopatica, orticaria da freddo, <i>flushing syndrome</i> , esposizione a solfiti, angioedema ereditario e acquisito

TAB. 2

Gravità delle reazioni ai veleni d'imenottero secondo Müller (modificata).

Reazioni locali estese	
Reazioni sistemiche	
Tipo I:	Lieve (orticaria generalizzata, prurito, malessere)
Tipo II:	Moderata (edema generalizzato, costrizione toracica, sibili espiratori, dolori addominali, nausea, vomito, vertigini)
Tipo III:	Grave (dispnea, disfiagia, stato confusionale, angoscia)
Tipo IV:	Shock (cianosi, ipotensione, collasso, incoscienza, incontinenza)

cifica per veleno d'imenotteri. Molto pratica per chi opera in Pronto Soccorso risulta invece la classificazione per *grading* proposta da Brown¹² (Tabella 3). In base al progressivo interessamento dei vari organi, ai parametri vitali e al *Glasgow Coma Score*, egli distingue tre livelli di reazioni generalizzate da ipersensibilità: il primo (lieve) interessa esclusivamente la cute e/o le mucose di congiuntiva, labbra e naso; esso è paragonato a una reazione allergica acuta e necessita di trattamento non aggressivo (steroidi e antistaminici anti H₁ e H₂ orali o parenterali) seguito da adeguata osservazione. Le reazioni di secondo e terzo livello (rispettivamente a media e severa gravità) coinvolgono più organi e sono potenzialmente pericolose per la vita. In esse la prognosi migliore corrella con la repentina somministrazione di adrenalina.

TAB. 3

Classificazione per gravità delle reazioni generalizzate da ipersensibilità (da Brown AF¹², modificato).

Grado	Definito da
1 - Lieve (solo cute e sottocute)	Eritema generalizzato, orticaria, edema periorbitario o angioedema GCS 15, parametri vitali normali
2 - Medio (caratteristiche da coinvolgimento respiratorio, cardiovascolare o intestinale)	Dispnea, stridore, oppressione del torace o al giugulo, sibili, nausea, vomito, presincope, diaforesi, dolore addominale, GCS 15, FR < 25, PA > 90 mmHg
3 - Severo (ipossia, ipotensione, compromissione neurologica)	Cianosi o SpO ₂ < 92%, ipotensione o pressione sistolica < a 90 mmHg, confusione, sincope, incontinenza sfinterica, FR > 25, GCS < 15

Come gestire un caso d'anafilassi a gravità media-severa?

In caso d'anafilassi è consigliabile, quando possibile, gestire il paziente in area d'emergenza *latex-safe* nel dubbio di una reazione allergica al lattice. Non disponendo di tale area, utilizzare esclusivamente materiale certificato come *latex-safe* collocato in un apposito carrello. Conservare la calma infondendo fiducia al paziente. Raccogliere una rapida anamnesi anche con l'ausilio di parenti o accompagnatori. Mantenere il soggetto in posizione supina, ad arti inferiori sollevati, reperire due accessi venosi periferici attivandosi per l'utilizzo dei farmaci e dei presidi d'emergenza. Garantire la pervietà e la protezione delle vie aeree, valutare la necessità d'intubazione tracheale. Esaminare frequentemente i parametri vitali, eseguire monitoraggio ECG. Se possibile, misurare il PEF prima e dopo terapia, somministrare ossigenoterapia ad alti flussi. Se l'anamnesi, la clinica e le procedure già eseguite depongono verso la diagnosi di anafilassi non bisogna ritardare la somministrazione di adrenalina, vero cardine terapeutico dell'anafilassi. Il suo uso tardivo è correlato con una prognosi peggiore¹⁴. L'inoculazione di adrenalina sfrutta contemporaneamente gli effetti α_1 - e α_2 -adrenergici (vasocostrizione, aumento delle resistenze vascolari periferiche, diminuzione dell'edema mucosale), β_1 - (effetto inotropo positivo) e β_2 -adrenergici (broncodilatazione, diminuzione del rilascio di mediatori chimici da parte di basofili e mastociti) (Figura 2).

Adrenalina sottocute o intramuscolo?

Da studi sulla cinetica di assorbimento è stata dimostrata una più rapida e significativa concentrazione plasmatica di adrenalina dopo l'inoculazione intramuscolare rispetto alla via sottocutanea o a quella inalatoria^{15,16}. Da preferire l'inoculo a livello del vasto laterale della coscia rispetto al muscolo deltoide.

A quale dosaggio?

Nei Paesi europei la posologia consigliata per la via intramuscolare nell'adulto corrisponde a 0,5-1 ml (0,5-1 mg) alla diluizione 1 : 1000, ripetibile a 5 minuti se le condizioni cliniche del paziente non migliorassero^{17,18} (cfr. la Tabella 4). Le linee guida americane¹⁹ invece stabiliscono dosi lievemente inferiori: 0,3-0,5 ml alla diluizione 1 : 1000 (0,3-0,5 mg). Nel bambino il dosaggio massimo è pari a 0,01 mg/kg o comunque non superiore a 0,3 mg^{18,19}. La posologia dell'adrenalina intramuscolare è da dimezzare nei pazienti che assumono beta-bloccanti compresa la formulazione in collirio per evitare l'esclusiva stimolazione α -adrenergica e gli effetti da ipertono vagale; analoga precauzione è consigliata anche in caso di concomitante terapia con antidepressivi triciclici e inibitori delle monoamminossidasi¹⁸. Parziale controindicazione all'utilizzo di adrenalina avviene nel caso di recente uso di cocaina.

Quando e a che dose utilizzare l'adrenalina endovena?

La via endovenosa è correttamente usata solo sotto stretto monitoraggio elettrocardiografico, in ambiente adeguato e da parte di personale esperto. Deve essere somministrata in tutti i casi ove la via intramuscolare e le terapie di supporto non hanno portato miglioramento clinico¹⁷. Si raccomanda di usare adrenalina ev alla soluzione 1 : 10000. Procedere come segue: diluire 1 fiala di adrenalina 1 : 1000 in soluzione fisiologica 9 ml, ottenendo così adrenalina a soluzione 1 : 10.000. Diluire 1 ml di soluzione di adrenalina 1 : 10.000 in 9 ml di soluzione fisiologica somministrando ev in bolo lento in 5 minuti. La dose può essere ripetuta una o due volte ogni 10 minuti secondo necessità. Allo scopo di evitare frequenti somministrazioni si può anche somministrare l'adrenalina ev in infusione continua: diluire 1 fiala di adrenalina soluzione 1 : 1000 in fisiologica 500 ml e regolare l'infusione della pompa alla velocità di 0,5-2 ml/min (pari a 1-4 μ g/min).

Esistono altri trattamenti di supporto¹⁹⁻²²?

Ossigeno

In corso d'anafilassi si assiste a un deficit di perfusione e di ossigenazione degli organi vitali. Sommi-

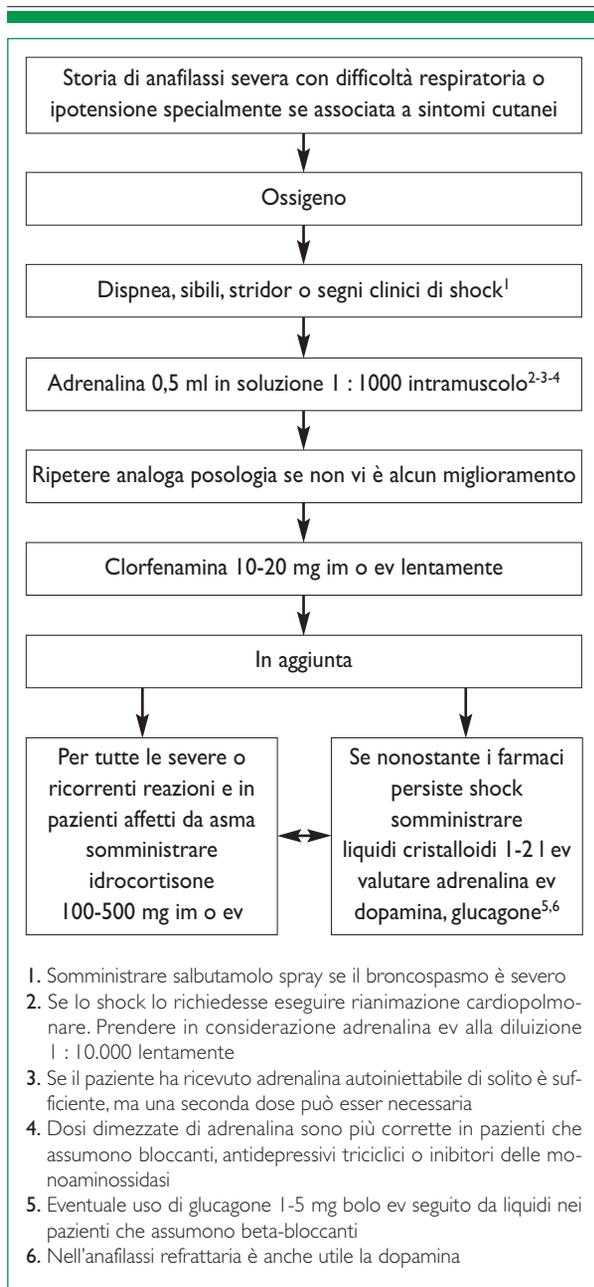


Fig. 2 - Algoritmo per il trattamento dell'anafilassi nell'adulto (da UK Resuscitation Council, modificato).

nistrare ossigenoterapia ad alti flussi per sopperire tale carenza.

Fluidi

L'anafilassi severa produce un'importante vasodilatazione e uno stravasamento di liquidi verso lo spazio intercellulare. Una consistente somministrazione di liquidi isotonici, preferibilmente cristalloidi, è obbligatoria in seguito all'inefficacia della prima inoculazione di adrenalina. Infondere rapidamente 1-2 litri di so-

luzione fisiologica o maggiori quantità in base alla risposta, sfruttando due accessi venosi periferici.

Antistaminici

Sono suddivisi in antagonisti del recettore H₁ e H₂. In base a modelli sperimentali la loro somministrazione antagonizza maggiormente l'effetto dell'istamina rilasciata in circolo durante una reazione sistemica. Si somministrano in associazione agli steroidi nelle reazioni allergiche acute a esclusivo interesse cutaneo. Il loro utilizzo nell'anafilassi di media-severa gravità è considerato di complemento all'adrenalina, all'ossigeno e ai fluidi a causa del non immediato meccanismo d'azione. All'atto della dimissione, gli antistaminici anti-H₁ orali possono esser utili, in associazione con gli steroidi orali, per diminuire la probabilità di anafilassi bifasica alquanto ritardata.

- Antistaminici anti-H₁ (clorfenamina 10-20 mg im o ev lentamente durante l'episodio, clorfenamina 8 mg ogni 6-8 ore o cetirizina 10 mg al dì per i successivi 3 giorni dopo la dimissione). Sfruttano l'effetto antagonizzante nei confronti dei recettori istaminici H₁ contrastando l'aumento di permeabilità vascolare e agendo sulla muscolatura liscia bronchiale.
- Antistaminici anti-H₂ (ranitidina 50 mg ev durante l'episodio acuto dell'adulto, 150 mg per os ogni 8-12 ore successivamente, se necessario). L'azione contro i recettori H₂ dell'istamina contrasta l'aumento della frequenza cardiaca, le aritmie, la vasocostrizione coronarica.

Steroidi

Sono farmaci appropriati a ogni livello di gravità in caso d'anafilassi. Limitano la flogosi allergica, la sintesi d'istamina e di mediatori tardivi dell'anafilassi, amplificano inoltre la responsività tissutale ai farmaci β₁-agonisti. In caso di reazioni di media-severa gravità sono solo di complemento all'adrenalina, ossigeno e fluidi (idrocortisone ev 100-500 mg o metilprednisolone 125 mg ev ripetibili ogni 6-8 ore durante l'episodio); sono più utili nelle reazioni di gravità lieve a esclusivo interesse cutaneo in associazione ad antistaminici. La loro prescrizione (prednisone 50 mg per os a dosi scalari decrescenti per i 5 giorni successivi la dimissione) in associazione agli antistaminici H₁ è mirata alla prevenzione di recidive nelle ore successive la dimissione.

Glucagone

Si presenta in fiale da 1 o 10 mg da diluire in soluzione glucosata e somministrare ev 1-5 mg ogni 5 minuti, seguita da bolo di liquidi. La sua somministrazione è indicata nei pazienti che assumano β-bloccanti per effetti isotropi e cronotropi indipendenti dalla via dei recettori β-adrenergici. Può esser consigliato anche

in caso di mancata risposta a reiterate inoculazioni di adrenalina, ad adrenalina in infusione ev o in caso di gravi effetti collaterali da adrenalina.

Dopamina

Da usare in caso di severa ipotensione protratta diluendo 400 mg della molecola in 250 ml di soluzione fisiologica o glucosata 5% e calcolando la posologia a dosi "cardiache" (5-10 µg/kg/min) o vasopressorie (10-20 µg/kg/min).

Cosa fare nel caso di anafilassi che evolve in arresto cardiaco?

Secondo le recenti linee guida pubblicate dall'*American Heart Association*¹⁹, in caso di arresto cardiaco conseguente ad anafilassi, la RCP deve essere prolungata, in particolare per giovani pazienti con cuore sano che possono beneficiare rapidamente della correzione dell'ipoperfusione e dell'ipossia. Devono essere infusi importanti quantità di liquidi possibilmente a pressione positiva (4-8 litri di soluzione isotonica cristalloide), sfruttando accessi venosi plurimi e con cannule di calibro adeguato. Durante la RCP si deve somministrare senza esitazione adrenalina ev ad alte dosi al dosaggio di 1-3 mg da ripetere ogni 3 minuti, passando se necessario al dosaggio di 3-5 mg ogni 3 minuti, fino ad arrivare all'infusione continua di 4-10 µg/min. Il ritmo di arresto nell'anafilassi corrisponde frequentemente a una asistolia/*Pulseless Electrical Activity* (PEA). Seguendo l'algoritmo dell'arresto senza polso, considerare, in base all'evoluzione del ritmo cardiaco, il bolo di atropina 1 mg ev eventualmente ripetibile dopo 3-5 minuti e l'eventuale shock. La somministrazione di antistaminici e steroidi parenterali durante l'arresto cardiaco non si dimostra risolutiva, ma può acquisire importanza dopo l'avvenuta resuscitazione.

Quanto deve durare l'osservazione dopo la risoluzione dell'anafilassi?

In circa il 20% dei casi l'anafilassi ha andamento bifasico. In letteratura sono descritti casi di recidiva dei sintomi fino a 38 ore dal primo episodio²³, anche se la quasi totalità degli episodi avviene entro le 2-8 ore. I pazienti che hanno risposto al trattamento in emergenza richiedono quindi un periodo d'osservazione più o meno prolungato. Non vi sono dati *evidence based* che stabiliscano la sua precisa durata¹⁹. L'osservazione clinica, monitorizzando i parametri vitali, per un periodo di 24 ore dopo la remissione dell'episodio sarebbe l'ideale, ma non sempre è praticabile²⁰.

Quali raccomandazioni consigliare all'atto della dimissione?

Bisogna fornire al paziente le norme preventive generiche e specifiche in base all'eziologia accertata o sospetta. In particolare, è raccomandata l'astensione dal farmaco sospetto, dalle molecole appartenenti alla sua famiglia farmacologica e da quelle crossreattive. Analoga limitazione è raccomandata nel caso di eventuale cibo incriminato. Si deve ricordare al paziente di leggere e interpretare gli ingredienti delle confezioni alimentari e di non svolgere attività fisica intensa dopo i pasti. Plurime le norme comportamentali atte a ridurre il rischio nei confronti delle punture d'imenotteri (Tabella 4). Deve essere consigliata o prenotata una visita allergologica al fine di giungere alla diagnosi eziologica^{5,11}. Il paziente vi deve giungere allegando la relazione dell'evento avverso compilata dal medico dimettente. Tutti i pazienti dimessi dal Pronto Soccorso dovrebbero assumere terapia antistaminica e steroidea per 3-5 giorni.

Nei casi di anafilassi a media o severa entità nei confronti di allergeni o sostanze non facilmente evitabili si dovrebbe aggiungere la prescrizione di adrenalina autoiniettabile^{15,16,18} (Figura 3). Occorre insegnare la corretta tecnica di utilizzo della penna-siringa, ricordando al paziente di verificare periodicamente la sequenza delle fasi d'inoculazione tramite simulazione, di controllare la scadenza del prodotto e la presenza della confezione sempre a portata di mano. L'adrenalina autoiniettabile pronta all'uso può essere

TAB. 4

Come ridurre il rischio di punture d'imenottero.

Tenersi lontano da fiori e frutti maturi
Se si lavora in giardino indossare cappello, guanti, camicia a maniche lunghe e pantaloni lunghi
Evitare vestiti di colori sgargianti, preferire il bianco o il kaki
Evitare l'uso di profumi, spray per capelli, creme solari, shampoo profumati
Evitare movimenti bruschi in presenza di api o vespe
Non camminare scalzi nei prati
All'aperto: non lasciare avanzi di dolci o carne, non bere bibite da lattine lasciate aperte
Tenere chiuse e ben pulite le pattumiere
Non spostare tronchi caduti o ceppi; le vespe vi nidificano
Tenere le finestre chiuse durante il giorno, o meglio, utilizzare le zanzariere
Indossare guanti, casco e occhiali in moto o bicicletta
Se ci sono imenotteri che sciamano nelle vicinanze, farli rimuovere chiamando i vigili del fuoco o (in caso di api) la locale associazione apistica

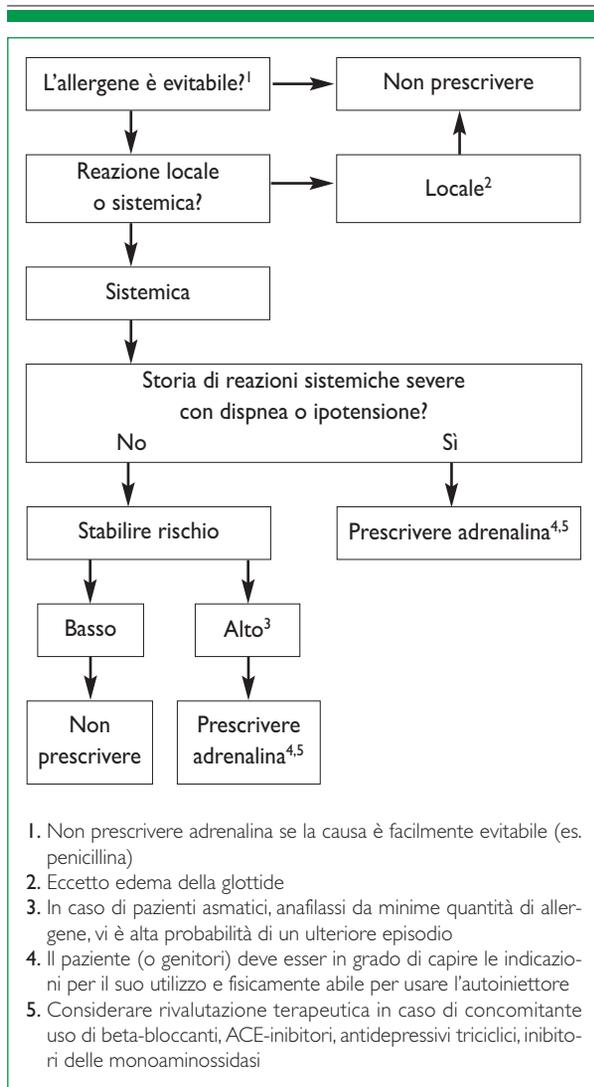


Fig. 3 - Algoritmo per definire i pazienti a cui prescrivere adrenalina autoiniettabile (modificato da McLean-Tooke APC)¹⁸.

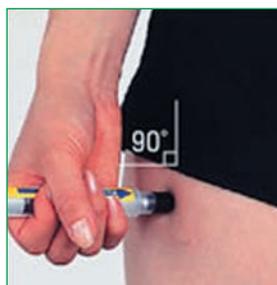
somministrata anche attraverso i vestiti, ma è preferibile eseguire l'operazione direttamente sulla cute (Figura 4).

La massima collaborazione tra Pronto Soccorso, Servizio 118, medici di Medicina generale e Ambulatorio di Allergologia è auspicabile sempre, non solo per definire la diagnosi precisa, ma anche per limitare successive reazioni sistemiche potenzialmente pericolose per la vita. A questo scopo è stato creato in Piemonte l'Osservatorio Regionale delle gravi reazioni allergiche. Tale Osservatorio, ricevuta segnalazione tramite fax o via informatica di evento acuto trattato da parte degli operatori del soccorso (DEA, 118, medico curante), provvede a contattare il paziente indirizzandolo verso i centri allergologici di riferimento. Tali centri sono a loro volta attivati dallo stesso Osservatorio in quanto collegati in rete. Eseguiti gli accer-



Fig. 4 - Dopo aver allertato il Servizio 118, eseguire l'iniezione di adrenalina autoiniettabile secondo le tre fasi qui illustrate:

– rimuovere la fiala siringa di adrenalina dalla confezione di cartone
 – togliere il tappo di sicurezza grigio (la siringa è così armata)



– impugnare l'iniettore tenendo l'estremità in plastica nera a contatto con la coscia a 90°
 – premere con forza sulla pelle: si sentirà lo scatto dell'ago (non iniettare mai in vena o sulla natica)
 – tenere la siringa in posizione per almeno dieci secondi fino a quando l'ago non sarà penetrato e la dose di farmaco somministrata



– massaggiare la sede d'inoculo per alcuni secondi.

tamenti, le conclusioni sono messe a disposizione dell'Osservatorio che elabora le statistiche e invia i dati dei casi a maggior rischio direttamente al data base dei servizi d'emergenza. Si garantisce così la continuità assistenziale, l'adeguata informazione del paziente, la diagnostica allergologica, la gestione nel tempo del paziente, la prevenzione di successive reazioni, ottenendo inoltre dati epidemiologici altrimenti non così precisi.

Siti web di interesse

- www.foodallergyitalia.org
- www.asmaeallergia.it
- www.allergyfoundation.com
- www.aaaai.org
- www.jcaai.org
- www.resus.org.uk

Bibliografia

1. Portier P, Richet C. De l'action anaphylactique de certains venins. *C R Soc Biol (Paris)* 1902; 54: 170-172.
2. Johanson SG, Hourihane JO, Bousquet J et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813-824.
3. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Bock SA et al. Symposium on the

- definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 584-591.
4. Ewan PW. Anaphylaxis. *BMJ* 1998; 316: 1442-45.
 5. Yocum MW, Butterfield JH, Klein JS *et al.* Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: a population based study. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 452-456.
 6. Steward AJ, Ewan PJ. The incidence, aetiology and management of anaphylaxis presenting to an accident and emergency department. *QJ Med* 1996; 89: 859-864.
 7. Klein JS, Yocum MW. Underreporting of anaphylaxis in a community emergency room. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 637-638.
 8. Gupta R, Sheik A, Strachan D *et al.* Increasing hospital admission for systemic allergic disorders in England: analysis of national admission data. *BMJ* 2003; 327: 1142-43.
 9. Pumphrey RSH. Lessons for the management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1144-50.
 10. Bova M, Detoraki A, Maglione V *et al.* Il cuore come organo di shock: cenni storici, aspetti clinici e prospettive terapeutiche. *Giorn It Allergol Immunol Clin* 2003; 13: 117-126.
 11. Clark S, Bock SA, Gaeta TJ *et al.* Multicenter study of emergency department visits for food allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 347-352.
 12. Brown AFT, McKinnon D, Chu K. Emergency department anaphylaxis: a review of 142 patients in a single year. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 861-866.
 13. Stark BJ, Sullivan TJ. Biphasic and protracted anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 76-83.
 14. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992; 327: 380-384.
 15. Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 871-873.
 16. Simons FE. First-aid treatment of anaphylaxis to food: focus on epinephrine. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 371-376.
 17. Johnston SL, Unsworth J, Gompels M. Adrenaline given outside the context of life threatening allergic reactions. *BMJ* 2003; 326: 589-590.
 18. McLean-Tooke APC, Bethune CA, Fay AC *et al.* Adrenaline in the treatment of anaphylaxis: what is the evidence? *BMJ* 2003; 327: 1332-35.
 19. American Heart Association. Part 10.6. Anaphylaxis. *Circulation* 2005; 112: 143-145.
 20. Ellis AK, Day JH. Diagnosis and management of anaphylaxis. *CMAJ* 2003; 169(4): 307-312.
 21. Ellis AK, Day JH. Anaphylaxis treatment: the details. *CMAJ* 2003; 169(11): 1148-49.
 22. Brown SGA, Blackman KE, Stenlake V *et al.* Insect sting anaphylaxis; prospective evaluation of treatment with intravenous adrenaline and volume resuscitation. *Emerg Med J* 2004; 21: 149-154.
 23. Ellis AK, Day JH. Biphasic anaphylaxis with unusually late onset second phase: a case report. *Can J Allergy Clin Immunol* 1997; 2(3):

ABSTRACT

Anaphylaxis is a severe life threatening generalized or systemic hypersensitivity reaction that can affect all ages. The reaction originates from the discharge of chemical mediators released by either mast cells or by basophils activated after an allergic reaction or without any direct action of the immune system. Anaphylaxis usually develops gradually most often starting with

skin manifestations and itching to a multiple organ reaction often dominated by severe asthma and culminating in hypotension and shock. In this work two clinical cases are presented. They are meant both to suggest the best therapy on the ground of evidence based medicine and to counsel the patient after his discharge.