

Anafilassi in età pediatrica

L'anafilassi costituisce una grave reazione di ipersensibilità sistemica, a rapida insorgenza e potenzialmente pericolosa per la vita. I criteri diagnostici non sono universalmente stabiliti, ma un pronto riconoscimento dei sintomi è fondamentale per attuare tempestivamente il trattamento con adrenalina.

Maria De Filippo^{1,2}, Gian Luigi Marseglia^{1,3}

¹ Department of Clinical, Surgical, Diagnostic and Pediatric Sciences, University of Pavia, Pavia, Italy

² Department of Maternal Infantile and Urological Sciences, AOU Policlinico Umberto I, Roma, Italy

³ Pediatric Clinic, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy

ABSTRACT

Anaphylaxis is a severe systemic allergic reaction that can have a rapid onset and may be fatal. Clinical manifestations often include prodromal symptoms followed by symptoms affecting the skin or mucous membranes, respiratory system, gastrointestinal system, cardiovascular system, and neurological system. Diagnosis is primarily based on clinical criteria. Treatment involves prompt recognition of the signs and symptoms of an anaphylactic reaction, followed by the immediate administration of intramuscular adrenaline, which is the absolute first drug of choice due to its rapid action. Despite its importance, intramuscular adrenaline remains underutilized. Novel delivery devices like nasal sprays offer a promising alternative and may help address this gap.

ABSTRACT

L'anafilassi è la più grave tra le reazioni allergiche, definita come una reazione sistemica acuta, potenzialmente fatale, caratterizzata da una rapida insorgenza di sintomi che possono coinvolgere più organi e si-

stemi. Le manifestazioni cliniche sono estremamente variabili e possono coinvolgere la cute e/o le mucose (orticaria, angioedema), l'apparato respiratorio (dispnea, broncospasmo), il sistema cardiovascolare (ipotensione, tachicardia), il tratto gastrointestinale (nausea, vomito) e il sistema nervoso. La diagnosi si basa principalmente sulla storia clinica e sull'osservazione dei sintomi. Il trattamento d'emergenza prevede l'immediata somministrazione di adrenalina per via intramuscolare (IM), il farmaco di scelta per contrastare la vasodilatazione e la broncocostrizione, seguita da terapia di supporto e monitoraggio ospedaliero. Ancora oggi l'adrenalina per via IM è sottoutilizzata e i nuovi dispositivi per la somministrazione di adrenalina (spray nasale) ne costituiscono una valida alternativa, e si spera possano aiutare a superare questo gap.

INTRODUZIONE

L'anafilassi è una reazione da ipersensibilità grave, a carattere sistemico, pericolosa per la vita e potenzialmente fatale. Ad oggi non vi è accordo univoco sulla definizione di anafilassi e nel tempo sono state proposte numerose definizioni (Tabella 1) (1-3).

Definizione di anafilassi in accordo con recenti Linee Guida/ Position Paper

WAO (2020)¹	Una grave reazione di ipersensibilità sistemica che di solito è di rapida insorgenza e potenzialmente pericolosa per la vita.
ASCIA Guideline (2020)²	Qualunque malattia a esordio acuto con manifestazioni cutanee tipiche (orticaria, eritema/flushing, angioedema) più coinvolgimento respiratorio e/o cardiovascolare e/o persistenti e gravi sintomi gastrointestinali. Ogni esordio acuto di ipotensione o broncospasmo o ostruzione delle alte vie respiratorie se l'anafilassi è considerata possibile anche se non sono presenti manifestazioni cutanee
EAACI Guidelines (2021)³	L'anafilassi è una reazione pericolosa per la vita, caratterizzata dall'insorgenza acuta di sintomi che coinvolgono diversi organi e che richiedono un intervento medico immediata.

Tabella 1

Tutto ciò non solo ha portato a diversi approcci diagnostici e terapeutici, ma ha anche ostacolato l'acquisizione di dati circa la sua reale diffusione epidemiologica. Secondo la nuova definizione della *World Allergy Organization* (WAO), più inclusiva tra quelle presenti in letteratura, l'anafilassi è definita: "una grave reazione di ipersensibilità sistemica che di solito è di rapida insorgenza e potenzialmente pericolosa per la vita" (1).

EPIDEMIOLOGIA

La frequenza delle malattie allergiche negli ultimi decenni sembra essere in aumento, ma vi è incertezza sul fatto che ciò rifletta variazioni reali nell'incidenza di tali manifestazioni oppure sia solamente conseguenza di una migliore capacità di riconoscimento e/o una diversa codifica della malattia. L'anafilassi è una causa emergente di accesso in Pronto Soccorso ed è stato descritto un incremento esponenziale pari al +147% negli ultimi anni (4). In ambito pediatrico, l'incidenza risulta particolarmente variabile, con stime che vanno da 1 a 761 casi per 100.000 bambini all'anno. I dati europei evidenziano che oltre il 25% dei casi di anafilassi si manifesta in età pediatrica, con un picco d'incidenza nella fascia 0-4 anni, sebbene la mortalità sia statisticamente più elevata nell'adolescenza. Nonostante l'incremento dei ricoveri ospedalieri correlati all'anafilassi, il tasso di mortalità a livello globale si mantiene stabile, oscillando tra 0,33 e 0,80 decessi per milione di adulti annualmente. Complessivamente, i decessi attribuibili all'anafilassi rappresentano circa l'1% dei ricoveri

ospedalieri e lo 0,1% degli accessi al pronto soccorso per questa patologia. In ambito pediatrico, i dati relativi all'anafilassi fatale sono limitati e presentano una notevole variabilità geografica (5-7). In una recente revisione sull'anafilassi fatale indotta da alimenti, Novembre et al. descrivono 9 casi di anafilassi fatale in età pediatrica nel nostro paese pubblicati dai media italiani tra il 2010 e il 2023 (8). L'analisi dei fattori di rischio associati all'anafilassi fatale indotta da alimenti ha rivelato che l'età adolescenziale, una precedente storia di reazioni allergiche, la dermatite atopica grave, l'allergia a latte, nocciole, arachidi e anacardio, la presenza di asma bronchiale, il ritardo nella somministrazione di adrenalina per via intramuscolare e l'assenza di manifestazioni cutanee sono significativamente correlati ad un maggior rischio di esito fatale.

EZIOLOGIA

In età pediatrica, secondo i dati raccolti dal registro europeo dal 2011 al 2014, il 27% delle reazioni si sono manifestate in pazienti con età inferiori ai 18 anni. I principali *trigger* in questa fascia di età sono: gli alimenti, seguiti dal veleno di imenotteri e dai farmaci (di solito beta-lattamici e FANS) (9). Secondo i dati italiani di De Filippo et al, gli alimenti coinvolti nello sviluppo dell'anafilassi sembrano avere un andamento età dipendente, che variano nei diversi paesi europei in base alle abitudini alimentari: latte, uova, pesci e grano nei primi anni di vita, crostacei e legumi nell'età scolare, arachidi, noci, nocciole e altra frutta a guscio in generale in tutta l'età pediatrica (10-11).

Una rara forma di anafilassi è l'anafilassi da sforzo, tipica soprattutto dell'adolescente e del giovane adulto, in cui i sintomi sono scatenati dall'attività fisica o in modo isolato (*exercise-induced anaphylaxis*, EIA) o in combinazione con l'assunzione di un pasto (*food-dependent exercise-induced anaphylaxis*, FDEIA). Nell'ambito di quest'ultima, il paziente a distanza di un periodo di tempo variabile dal pasto, dai 30 minuti alle 5 ore circa, sviluppa i sintomi conseguentemente allo svolgimento di uno sforzo fisico intenso. Qualunque alimento può essere potenzialmente responsabile di queste forme, inclusa la frutta, i semi e le carni, ma l'alimento più frequentemente correlato è il grano (*wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis*, WDEIA). Solitamente questi pazienti presentano una sensibilizzazione IgE-mediata di grado medio-basso verso l'alimento scatenante; nelle forme da grano oltre il 90% dei pazienti ha un aumento delle IgE specifiche verso il glutine e, in particolare, verso la omega-5

gliadina. Vi è poi l'anafilassi da fattori fisici, come nelle forme di orticaria solare e acquagenica. Sono state poi identificate forme di anafilassi da allergia a residui di galattosio-alfa-1,3-galattosio (α -gal): si tratta di un oligosaccaride che può determinare l'insorgenza di reazioni peculiari solitamente a distanza di 3-6 ore dall'ingestione di carni rosse, ma può essere provocata, oltre che dai muscoli di mammiferi, anche da altri alimenti animali quali insaccati, frattaglie e gelatine. Nella maggior parte dei pazienti interessati, si è dimostrata una storia di puntura di zecche nelle settimane precedenti la reazione. Infine, le forme da ingestione di acari, definite come anafilassi orale da acari, sono considerate molto rare e meritevoli di studi e approfondimenti ulteriori (12).

MANIFESTAZIONI CLINICHE

In corso di anafilassi il coinvolgimento dei vari organi è variabile e dipende da una serie di fattori, risultando in quadri clinici molto diversi tra i vari pazienti ma anche nello stesso paziente in reazioni differenti (Tabella 2).

I dati relativi alla popolazione pediatrica e riportati sul Registro Europeo delle anafilassi confermano come la cute sia spesso coinvolta, con manifestazioni quali angioedema, orticaria, prurito, eritema e rossore. I sintomi gastrointestinali accompagnano quasi la metà delle anafilassi, con il vomito come sintomo preponderante in età prescolare e la nausea che aumenta con l'avanzare dell'età; altri sintomi gastrointestinali, quali dolore addominale e diarrea, sono registrati indipendentemente dall'età. Le vie respiratorie sono colpite nell'80% dei pazienti, prevalentemente con comparsa di dispnea e wheezing, fino ad arrivare all'arresto respiratorio nei casi estremamente gravi. Il prurito alla gola e il senso di oppressione toracica sono segnalati maggiormente all'aumentare dell'età, mentre la tosse si manifesta soprattutto prima dei 10 anni. I sintomi cardiaci e circolatori sono meno frequenti (41%) con una predominanza di vertigini, ipotensione

Coinvolgimento dei vari organi e apparati in corso di anafilassi

SINTOMI E SEGNI DELL'ANAFILASSI

Tessuto cutaneo e mucose

- *Flushing*, prurito, orticaria, eruzione cutanea, angioedema
- Prurito, iperemia congiuntivale, lacrimazione, eritema ed edema oculare
- Prurito alle labbra, lingua, palato, angioedema labiale, della lingua e dell'ugola
- Prurito dei genitali, del palmo delle mani e della pianta dei piedi

Apparato respiratorio

- Prurito e congestione nasale, rinorrea, starnutazioni
- Prurito alla gola, sensazione di gonfiore alla gola, raucedine, tosse abbaiante, difficoltà a deglutire
- Dispnea, tachipnea, senso di costrizione toracica, broncospasmo, cianosi
- Arresto respiratorio

Apparato gastrointestinale

- Dolore addominale, nausea, vomito (con emissione di muco), vomito ripetuto, diarrea, disfagia, incontinenza sfinteriale

Apparato cardiovascolare

- Tachicardia, bradicardia, aritmie, palpitazioni
- Dolore toracico
- Ipotensione, astenia, shock
- Arresto cardiocircolatorio

Sistema nervoso centrale

- Senso di morte imminente, improvvisi cambiamenti comportamentali, irritabilità, alterazioni dello stato di coscienza, confusione

Tabella 2

e collasso nell'adolescenza. Altri sistemi d'organo, in particolar modo il sistema nervoso centrale, sono coinvolti nel 26% dei pazienti (9). Maggiore attenzione richiede il riconoscimento dell'anafilassi nel lattante e nel bambino al di sotto dei due anni: in questo

sottogruppo di pazienti i sintomi premonitori possono essere aspecifici e, pertanto, sottovalutati. Inoltre, nei bambini più piccoli l'anafilassi può esordire con sintomi prodromici generici, ad esempio irritabilità, pianto immotivato o scarso contatto con l'ambiente

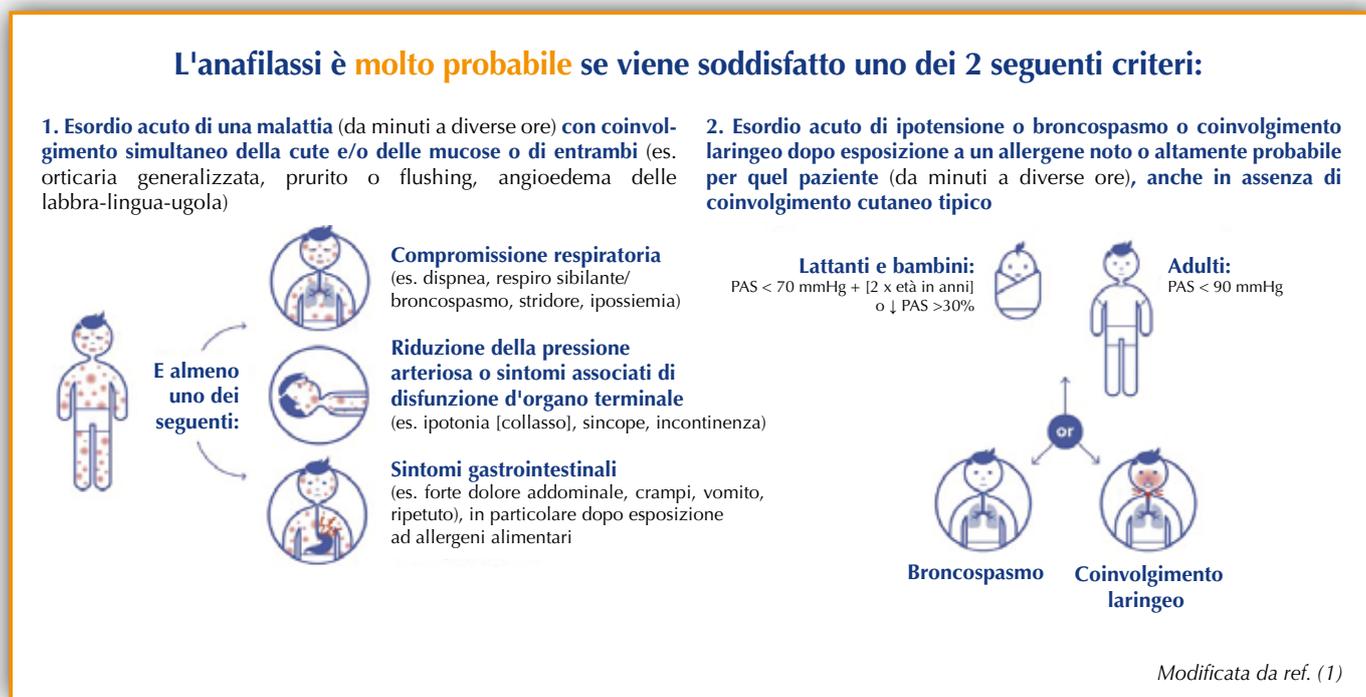
esterno, prima del manifestarsi di sintomi più caratteristici della reazione anafilattica (13). La presentazione dei sintomi nel tempo permette di classificare l'anafilassi in monofasica, bifasica e protratta (Tabella 3).

La diagnosi di anafilassi è clinica, i criteri per la diagnosi non sono universalmente stabiliti; hanno ottenuto il consenso maggiore quelli del simposio del *National Institute of Allergy and Infectious Diseases/ Food Allergy and Anaphylaxis Network* del 2006, e quelli redatti più recentemente dalla *World Allergy Organization* (WAO), che costituiscono una rielaborazione e semplificazione dei precedenti, e sono riassunti graficamente nella figura sottostante (Figura 1) (1).

Alcuni esami di laboratorio, raccolti

Presentazione dei sintomi nel tempo che permette di classificare l'anafilassi in monofasica, bifasica e protratta	
CLASSIFICAZIONE ANAFILASSI	CARATTERISTICHE
Forma monofasica	Forma più frequente I sintomi si presentano contemporaneamente e una volta soltanto, risolvendosi da soli o dopo terapia.
Forma bifasica	5-10% di tutti i casi I sintomi dopo un intervallo della durata di media di 8-10 ore (anche se ne sono descritti casi da 1 a 72 ore), recidivano con una intensità variabile e senza che vi sia una nuova esposizione all'allergene; la ritardata somministrazione di adrenalina è dimostrata essere un fattore di rischio per l'insorgenza di reazioni bifasiche.
Forma protratta	1-2% di tutti i casi Ha un decorso particolarmente lungo, con una compromissione cardio-respiratoria che può durare da alcune ore a più giorni.

Tabella 3



Modificata da ref. (1)

Figura 1

durante o a breve distanza dall'evento acuto (indicativamente tra 15 minuti e 3 ore dall'insorgenza dell'evento), possono supportare la diagnosi clinica di anafilassi. Inoltre, gli esami di laboratorio possono essere di ausilio nella diagnosi differenziale e possono infine confermare la diagnosi di anafilassi in caso di esito fatale (Tabella 4) (3).

TRATTAMENTO

La corretta gestione prevede l'utilizzo immediato di adrenalina come unico farmaco salvavita. In ambiente ospedaliero, l'adrenalina va somministrata al dosaggio di 0.01 mg/kg di una soluzione acquosa di adrenalina 1:1000 (dose max 0.5 mg) per via intramuscolare (IM) profonda, preferibilmente nel muscolo vasto laterale della coscia (1-3). La via IM è quella di scelta per la rapidità con il quale il farmaco viene assorbito e per il minor rischio di effetti avversi rispetto alla somministrazione per via endovenosa. In ambiente extraospedaliero la corretta gestione di un episodio acuto deve prevedere – oltre all'immediato utilizzo di adrenalina – ulteriori interventi terapeutici quali: la rimozione dell'allergene scatenante

(laddove è possibile), l'allerta dei servizi di emergenza, il corretto posizionamento del paziente (supino con gli arti sollevati per garantire un adeguato ritorno venoso, posizione seduta con gambe sollevate o piegate per ottimizzare lo sforzo respiratorio in caso di sintomi respiratori, in decubito laterale sinistro in caso di vomito). È sempre importante non dimenticare le altre terapie di supporto come la somministrazione di fluidi per via endovenosa (indipendentemente dal coinvolgimento del circolo) per garantire un volume circolatorio adeguato e una corretta diffusione dell'adrenalina, ma anche la supplementazione di ossigeno e la nebulizzazione di farmaci quali i beta 2 agonisti e l'adrenalina. In assenza di miglioramento clinico, dopo 5-10 minuti dalla prima dose di adrenalina IM è possibile ripetere la somministrazione. In generale purtroppo l'adrenalina viene spesso sottoutilizzata e questo è un dato che ritroviamo in letteratura in modo uniforme. Gli antistaminici non risultano efficaci nel trattamento in acuto dell'anafilassi e sono considerati farmaci di seconda-terza linea poiché iniziano ad agire 30 minuti dopo la somministrazione con un picco dopo 1-2 ore e non sono in grado di stabilizzare o prevenire la degranolazione dei mastociti. Non prevenono, inoltre, la comparsa di sintomi respiratori e/o cardiovascolari o di una reazione bifasica e pertanto possono risultare utili solo nel trattamento dei sintomi cutanei (orticaria e prurito in particolare). Esistono inoltre in letteratura sempre maggiori evidenze su come i corticosteroidi non debbano essere considerati farmaci di prima linea a causa della latenza d'azione di 4-6 ore dalla loro somministrazione e, secondariamente, anche per la loro scarsa efficacia nella prevenzione delle reazioni bifasiche e dei sintomi prolungati e nella riduzione della severità della reazione. La somministrazione di corticosteroidi è invece raccomandata come seconda linea nel trattamento dell'anafilassi in caso di shock, anafilassi refrattaria a 2 dosi di adrenalina e asma non controllato (1,3).

Recentemente la *Food and Drug administration* ha autorizzato Neffy, il primo dispositivo per la somministrazione nasale di adrenalina per il trattamento delle reazioni allergiche di tipo I inclusa l'anafilassi. Questo nuovo dispositivo si è dimostrato essere: sicuro, efficace, facile da usare e l'assenza dell'ago garantisce meno esitazione da parte del personale sanitario e del paziente alla somministrazione. Neffy spray nasale ha un profilo farmacocinetico che rientra nell'intervallo dei prodotti iniettabili

Esami di laboratorio che possono aiutare nella diagnosi differenziale e infine confermare la diagnosi di anafilassi in caso di esito fatale

	LIVELLO DI TRIPTASI TOTALE (NG/ML)
Normale	1-11,4 ng/ml
Anafilassi	>20% triptasi basale + 2
Mastocitosi sistemica	>20 ng/ml
Alfa-triptasemia eridataria	≥8 ng/ml

I livelli sierici di triptasi iniziano ad aumentare dopo 5 minuti dalla comparsa dei sintomi di anafilassi, raggiungono un picco tra 30 e 90 minuti, per poi mantenersi elevati per alcune ore in caso di aumenti consistenti data l'emivita di circa 2 ore. I valori normali di triptasi totale sono compresi tra 1 e 11,4 ng/ml. Ai fini diagnostici, pertanto, si raccomanda di misurare i livelli della triptasi da mezz'ora a 2 ore dopo l'inizio della reazione (sebbene valori elevati possano persistere anche più a lungo) e di metterli a confronto con i livelli riscontrati almeno 24 ore dopo la risoluzione della sintomatologia, anche quando i livelli in fase acuta risultano nei limiti della norma. Il livello sierico acuto di triptasi totale per essere indicativo di sindrome di attivazione mastocitaria e quindi di anafilassi, dovrebbe essere maggiore di almeno il 20% del valore basale di triptasi + 2 ng/ml.

Modificato da ref. (3)

Tabella 4

di adrenalina attualmente approvati e un profilo farmacodinamico paragonabile o migliore rispetto ai prodotti iniettabili, inoltre è stato dimostrato che la presenza di infezione delle vie respiratorie ha un impatto minimo sull'assorbimento del farmaco (14-15).

Bibliografia

1. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J.* 2020;13(10):100472
2. Australian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA). Guideline for the acute management of anaphylaxis. <https://www.allergy.org.au/hp/papers/acute-management-of-anaphylaxis-guidelines>
3. Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH, et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy.* 2022;77(2):357-77
4. Michelson KA, Hudgins JD, Burke LG, Lyons TW, Monuteaux MC, Bachur RG, Finkelstein JA. Trends in Severe Pediatric Emergency Conditions in a National Cohort, 2008 to 2014. *Pediatr Emerg Care.* 2020 Nov;36(11):e620-e621.
5. Motosue MS, Li JT, Campbell RL. Anaphylaxis: epidemiology and differential diagnosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2022;42:13-25.
6. Tejedor Alonso MA, Moro Moro M, Múgica García MV. Epidemiology of anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2015;45:1027-1039.
7. Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, et al. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy* 2014;69:1397-1404.
8. Novembre E, Gelsomino M, Liotti L, Barni S, Mori F, Giovannini M, Mastroilli C, Pecoraro L, Saretta F, Castagnoli R, Arasi S, Caminiti L, Klain A, Del Giudice MM. Fatal food anaphylaxis in adults and children. *Ital J Pediatr.* 2024 Mar 5;50(1):40.
9. Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, Köhli A, Lange L, Spindler T, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4):1128-37.e1
10. De Filippo M, Fasola S, Tanno LK, Brambilla I, Votto M, Grutta S, Marseglia GL, Licari A. Optimizing understanding of food-induced anaphylaxis phenotypes through clustering analysis. *Clin Exp Allergy.* 2023 Oct;53(10):1050-1054.
11. De Filippo M, Votto M, Albini M, Castagnoli R, De Amici M, Marseglia A, Pizzo A, Marseglia GL, Licari A. Pediatric Anaphylaxis: A 20-Year Retrospective Analysis. *J Clin Med.* 2022 Sep 7;11(18):5285.
12. Ugazio AG, Marseglia GL. *Immunologia e allergologia pediatrica.* Pisa: Pacini editore medicina; 2019
13. Greenhawt M, Gupta RS, Meadows JA, Pistiner M, Spergel JM, Camargo CA, et al. Guiding Principles for the Recognition, Diagnosis, and Management of Infants with Anaphylaxis: An Expert Panel Consensus. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(4):1148-56.e5
14. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-nasal-spray-treatment-anaphylaxis>
15. Ellis AK, Casale TB, Kaliner M, Oppenheimer J, Spergel JM, Fleischer DM, Bernstein D, Camargo CA Jr, Lowenthal R, Tanimoto S. Development of *neffy*, an Epinephrine Nasal Spray, for Severe Allergic Reactions. *Pharmaceutics.* 2024 Jun 14;16(6):811.