

Brugioni L¹, Pigati S², Gozzi C³, Pinelli G⁴*1. Medicina Interna Area Critica, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Modena**2. Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia**3. Medicina Interna, Ospedale Carpi, AUSL Modena**4. PS e Medicina d' Urgenza, Nuovo Ospedale Civile Sant' Agostino Estense, AUSL Modena***Abstract**

Anaphylaxis is defined by the World Allergy Association as "a serious, life-threatening generalized or systemic hypersensitivity reaction" and "a serious allergic reaction that is rapid in onset and might cause death".

There are not many clinical studies about the diagnosis and the management of anaphylaxis. This is a study made in the Emergency Department of Nuovo Ospedale Civile S. Agostino Estense of Modena lasted 1 year. Patients discharged or hospitalized with the diagnosis of allergic reaction, anaphylaxis, urticaria, and angioedema have been considered.

45 patients were included in the study. Cutaneous symptoms were the most frequent (93,3%), followed by respiratory symptoms (73,3%), cardiovascular symptoms (44,4%) and gastroenteric symptoms (13,3%). The management of anaphylaxis was not good because epinephrine was administered only in 24,4% of patients. At the discharge, counselling was made in 70,6% of patients.

As the international medical literature underlines, it is necessary to improve the management of anaphylaxis above all the treatment (epinephrine must be the first drug to administer in the ED) and the counselling.

Introduzione

L'anafilassi è definita dalla World Allergy Organization (WAO) come: "una reazione da ipersensibilità minacciosa per la vita, generalizzata o sistemica" e "una seria reazione allergica dalla rapida comparsa che può causare la morte" (1). La diagnosi è basata principalmente su segni e sintomi clinici così come su una dettagliata anamnesi dell'episodio acuto, includendo attività antecedenti ed eventi occorsi nei minuti ed ore precedenti.

La reale incidenza dell'anafilassi nella popolazione generale è sconosciuta. La prevalenza, in base agli ultimi studi internazionali, è stimata intorno allo 0.05-2% nella vita (2), ma l'incidenza sembra essere in aumento specialmente nella popolazione giovanile (3). Soltanto l'1% delle visite di pronto soccorso per reazioni allergiche sistemiche acute riceve la diagnosi di anafilassi; molte sono chiamate reazioni allergiche acute o reazioni acute da ipersensibilità (4,5). L'incidenza reale di anafilassi rilevata sul campo si attesta intorno allo 0,8-0,9 per mille accessi di pronto soccorso

Ci sono 3 criteri diagnostici, ognuno dei quali riflette una differente presentazione clinica di anafilassi(6). L'anafilassi è altamente probabile quando uno dei seguenti criteri è soddisfatto:

Criterio 1 - comparsa acuta di un disturbo (da minuti a diverse ore) che coinvolge cute, mucose o entrambe (ex. orticaria generalizzata, prurito o flushing, edema di labbra-lingua-ugola) e almeno uno dei seguenti:

- Compromissione respiratoria (ex. dispnea, wheezing, tosse, broncospasmo, stridore, ipossia) o
- Riduzione della pressione arteriosa o associazione a segni e sintomi di disfunzione d'organo (ipotonia, collasso, sincope, incontinenza sfinterica).

Criterio 2 - due o più dei seguenti che occorrono rapidamente (da minuti a diverse ore) dopo l'esposizione ad un probabile allergene o altro trigger per quel paziente:

- Rapidi segni e sintomi cutanei o mucosi;
- Compromissione respiratoria;
- Calo pressorio o segni di disfunzione d'organo;
- Rapidi sintomi gastroenterici (dolore addominale crampiforme, vomito).

Criterio 3 - calo pressorio dopo esposizione ad un allergene noto per il paziente che si instauri in minuti o diverse ore:

- Nell'adulto la riduzione pressoria è definita come una pressione sistolica inferiore ai 90 mmHg o un calo di questa maggiore al 30% dei valori usuali del paziente.

- Nell'infante e nel bambino la riduzione pressoria è definita come una bassa pressione sistolica (età specifica)* o un calo di questa maggiore al 30% dei valori pressori usuali.

*La bassa pressione sistolica per i bambini è definita come:

- meno di 70 mmHg nel lattante (1 mese - 1 anno);
- meno di (70 mmHg + (2 x età)) nel bambino fino ai 10 anni;
- meno di 90 mmHg nel bambino oltre i 10 anni.

L'importanza relativa degli specifici triggers nei differenti gruppi di età appare essere universale. Il cibo è il più comune trigger nei bambini, teenager e giovani adulti. Le punture di insetto ed i farmaci sono relativamente comuni nei pazienti di mezz'età e negli anziani.

I farmaci sono comuni triggers di anafilassi in tutto il mondo, con variazioni tra i diversi paesi in base a specifici utilizzi. Gli antibiotici, specialmente i Beta-lattamici, gli antinfiammatori non steroidei (FANS), inclusa aspirina e ibuprofene, sono frequentemente coinvolti, così come gli agenti chemioterapici e i farmaci biologici, ma anche vaccini, mezzo di contrasto iodato, latte, e farmaci quali ipnotici e bloccanti neuromuscolari, stanno diventando rilevanti triggers di anafilassi nella comunità.

L'anafilassi è un' emergenza medica.

I punti salienti del trattamento in urgenza sono:

- Rimozione del trigger se possibile (ex. bloccare l'infusione di un farmaco);
- Iniezione intramuscolare di Adrenalina precoce;
- Posizionamento del paziente supino con gambe sollevate, in modo da contrastare l'ipotensione e la cosiddetta sindrome del ventricolo vuoto nella quale un insufficiente riempimento ventricolare, nel paziente seduto od in ortostasi, conduce ad una PEA (pulseless electric activity) e a morte in pochi secondi. A ciò si può associare, come ulteriore provvedimento, l'espansione volemica con cristalloidi.

Inizialmente l'attenzione andrà focalizzata e basata sulla sequenza "ABCDE" tipica del management del paziente critico in ogni situazione.

L'approccio al paziente con anafilassi prevede una gestione rapida delle vie aeree; ossigeno supplementare attraverso una maschera facciale a flussi di 6-8 l/min dovrebbe essere fornito a tutti i pazienti con distress. In caso di comparsa di marcato stridore o arresto respiratorio si deve provvedere ad intubazione orotracheale senza ritardi; in una minoranza dei casi può rendersi necessaria una cricotomia d'emergenza (7).

Il target pressorio deve essere superiore ai 90 mmHg e per fare ciò possono rendersi necessari numerosi boli di cristalloidi:

- L'adulto dovrebbe ricevere 1 o 2 litri di soluzione salina ad una dose di 5-10 ml/kg nei primi minuti; potrebbero essere necessari volumi molto elevati di fluidi.
- Il bambino dovrebbe ricevere 20 ml/kg di fluidi in 5-10 minuti, ripetibili in caso necessità.

Per quel che concerne la somministrazione dell'adrenalina le evidenze la individuano come farmaco di prima linea per il trattamento dell'anafilassi (1,3,8).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità classifica l'adrenalina come farmaco "essenziale" per il trattamento dell'anafilassi.

L'adrenalina dovrebbe essere iniettata per via intramuscolare, che si è dimostrata più rapida nel far raggiungere elevate concentrazioni plasmatiche rispetto alla via sottocutanea(9), a livello della faccia anterolaterale della coscia, il più presto possibile quando l'anafilassi è diagnosticata o fortemente sospettata. La dose consigliata è di 0,01 mg/kg fino ad un massimo di 0,5 mg negli adulti o 0,3 mg nel bambino (6,3,10). In base alla severità dell'episodio e alla risposta iniziale, la dose può essere ripetuta ogni 5-15 minuti, se necessario. L'adrenalina può essere somministrata anche tramite autoiniettori (Fastjekt) che esistono in 2 posologie da 0,165 e 0,330 mg (la dose minore è adatta ai bambini con peso inferiore ai 25 kg). Nel caso di mancata risposta a dosi ripetute di adrenalina i.m. associate ad un'aggressiva infusione di cristalloidi può essere indicata la via intravenosa per l'ulteriore somministrazione di adrenalina; l'infusione deve essere lenta e titolata in base alla risposta e alla presenza di un monitoraggio emodinamico intensivo poiché gravata da maggiori effetti avversi,

Ad oggi l'adrenalina risulta sotto-utilizzata nel trattamento dell'anafilassi (11,6,5). Una sua mancata rapida somministrazione è associata con un aumento della mortalità, di encefalopatia ipossica e/o ischemica e con reazioni bifasiche.

Nessuno dei seguenti farmaci dovrebbe essere utilizzato come trattamento iniziale né come unico trattamento, poiché non sono in grado di prevenire o contrastare l'ostruzione delle alte e basse vie respiratorie, l'ipotensione o lo shock e "non sono salvavita" (3,12,13): antistaminici-H1, antistaminici-H2, beta-2 Agonisti, glucocorticoidi

Studio clinico

Materiali e metodi

Il presente è uno studio retrospettivo osservazionale di coorte condotto su pazienti valutati al Pronto Soccorso del Nuovo Ospedale Civile S. Agostino-Estense di Modena in 12 mesi consecutivi, dal 1 Gennaio al 31 Dicembre 2014, dimessi o ricoverati con diagnosi ICD-9 appartenenti alle quattro grandi classi di: allergia/reazione allergica, anafilassi/shock anafilattico, orticaria e angioedema

Una volta individuati i pazienti, tramite la ricerca per ICD-9, sono state valutate le loro schede di pronto soccorso, per individuare i casi di anafilassi in base all'applicazione dei criteri stilati dalla World Allergy Organization (6) Di questi pazienti sono poi state registrate le informazioni demografiche, i sintomi di presentazione che ci hanno condotto a porre diagnosi di anafilassi ed il tipo di trattamento intrapreso, con particolare attenzione all'impiego dell'adrenalina. Sono stati raccolti i dati riguardanti i tempi e la tipologia di osservazione a cui i pazienti sono stati sottoposti. È stata valutata inoltre l'applicazione delle indicazioni della WAO in materia di: prescrizione di autoiniettori di adrenalina, consegna di materiale informativo ed istruzioni per evitare nuovi contatti ed indirizzo ad uno specialista allergologo.

Risultati

Un totale di 277 pazienti sono stati individuati utilizzando la codifica ICD-9; tutti i pazienti che non soddisfavano i criteri diagnostici per anafilassi sono stati esclusi. Un totale di 45 pazienti rispettavano i criteri stilati dalla WAO e sono quindi stati inclusi nello studio (1,06 per mille dei casi totali di pronto soccorso nell'anno in esame). L'età media del campione è di 48,24 anni con una mediana di 48 (14-85) anni; 57,8% i maschi e 42,2% le femmine. Dei 45 pazienti in esame, uno appartenente al gruppo dei maschi, è andato incontro a decesso per le complicanze cardiorespiratorie dell'anafilassi.

La diagnosi di anafilassi è stata posta correttamente nel 15,6% dei casi e di questi, l'85,7% delle volte in presenza di segni di compromissione di circolo (shock); in un gran numero di casi è stata posta una diagnosi aspecifica di "Reazione allergica" (42,2%) o di "Reazione orticarioide" (17,8%); nei restanti casi sono state utilizzate diagnosi varie tra le quali "edema/angioedema allergico" (8,9%), "rush allergico", "reazione avversa a farmaco" (Grafico 1).

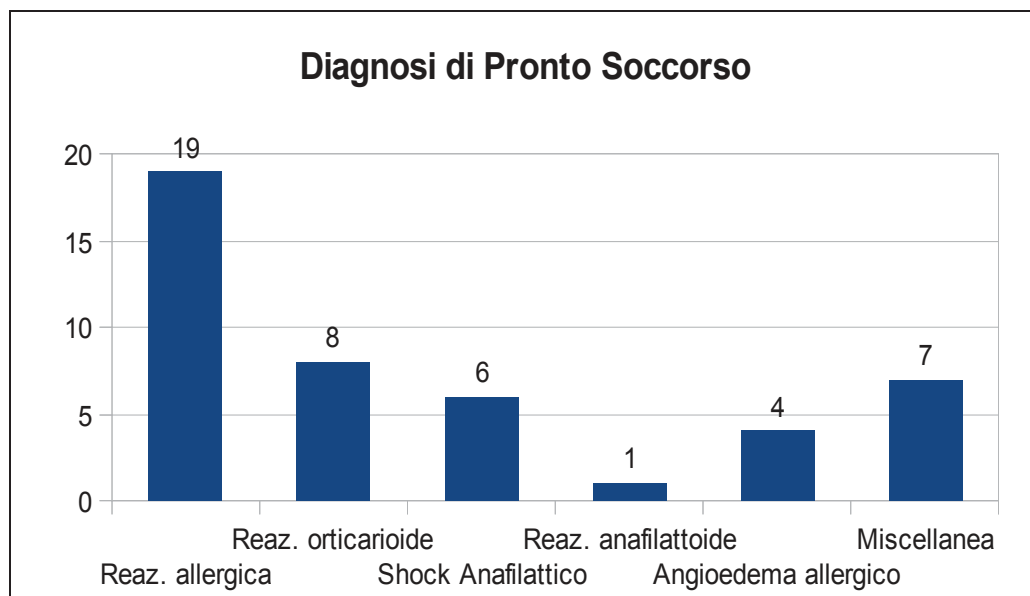
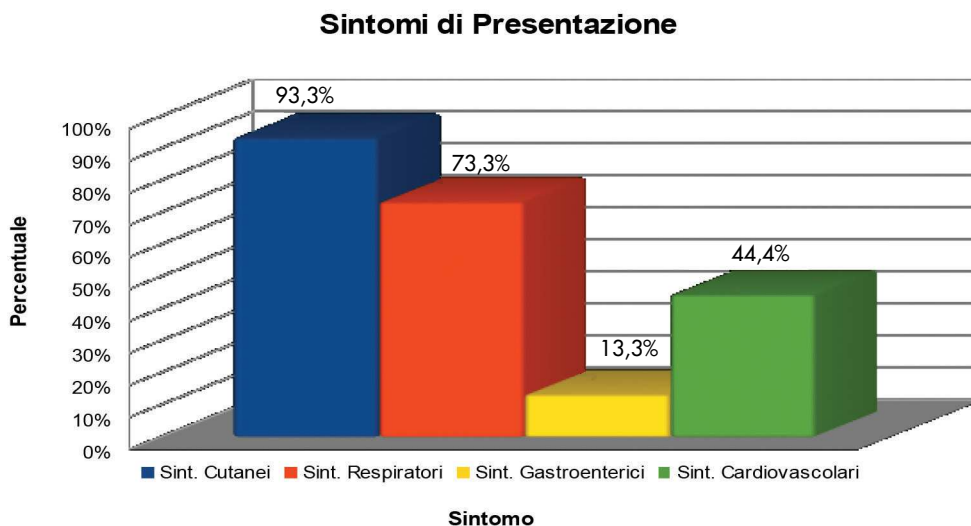
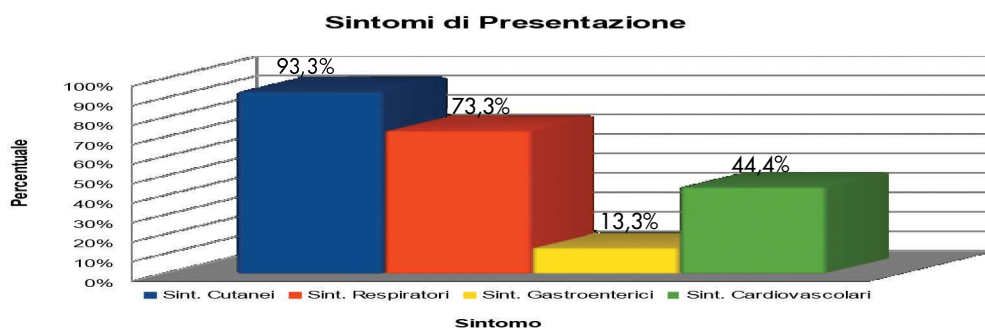


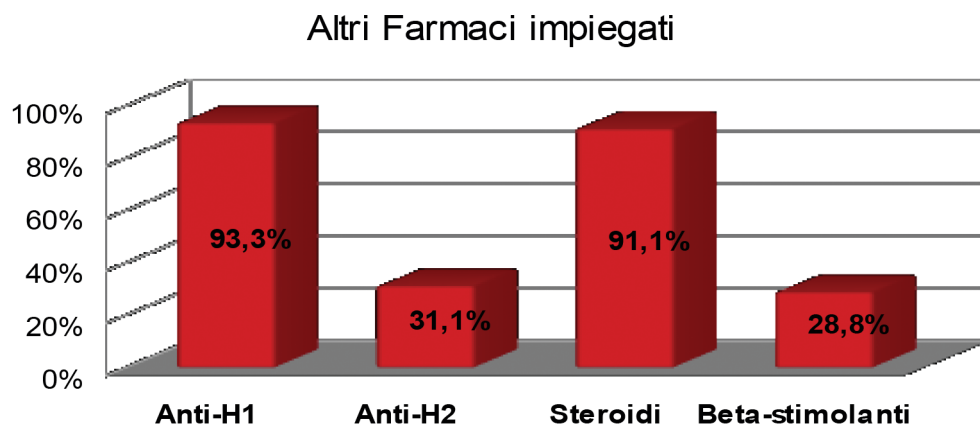
Grafico 1. Distribuzione della diagnosi alla dimissione dal Pronto Soccorso.

La modalità di accesso al Pronto Soccorso è stata per la maggior parte dei pazienti, inclusi nello studio, di tipo autonomo (66,7%), una minor percentuale è stata soccorsa e poi condotta dai mezzi di emergenza territoriale afferenti al 118.

I sintomi di presentazione più comunemente riscontrati sono stati quelli cutanei (93,3% dei pazienti), seguiti da quelli respiratori (73,3%), e gradualmente con percentuali decrescenti, sintomi cardiocircolatori (44,4%) e gastroenterici (13,3%) (Grafico 2). L'associazione tra sintomi cutanei e respiratori è stata molto comune, presente nel 66,7% dei casi del campione in esame; tra i segni e sintomi di compromissione cardiocircolatoria il più frequentemente riscontrato è stato l'ipotensione (70% dei casi) seguita dalla sincope (20%). Il 22,2% dei pazienti si è presentato con segni e sintomi di coinvolgimento di 3 apparati, nei quali i primi 2 erano in tutti i casi cute/mucose ed apparato respiratorio, associati a coinvolgimento cardiocircolatorio nel 70% e gastroenterico nel 30% dei casi.



Il 24,4% dei pazienti con anafilassi ha ricevuto adrenalina durante il suo percorso diagnostico/terapeutico, di cui un 36,4% l'ha ricevuta in ambiente preospedaliero somministrata dal personale del 118; nessun caso di autosomministrazione. Degli 11 pazienti che hanno ricevuto adrenalina, soltanto a 4 di loro è stata somministrata nella modalità indicata dalle linee guida e cioè per via intramuscolare, ad altri 4 pazienti è stata somministrata sottocute, via attraverso la quale il picco plasmatico è nettamente più lento. In 3 pazienti è stata utilizzata come prima via quella endovenosa ed in un caso di questi è stato somministrato un bolo endovenoso. In generale la gestione della terapia d'attacco con adrenalina è stata gestita più correttamente nel setting preospedaliero con 4 somministrazioni su 15 pazienti gestiti (26,7%) di cui 3 per via intramuscolare ed 1 per via sottocutanea.



TRIGGER dell'Anafilassi

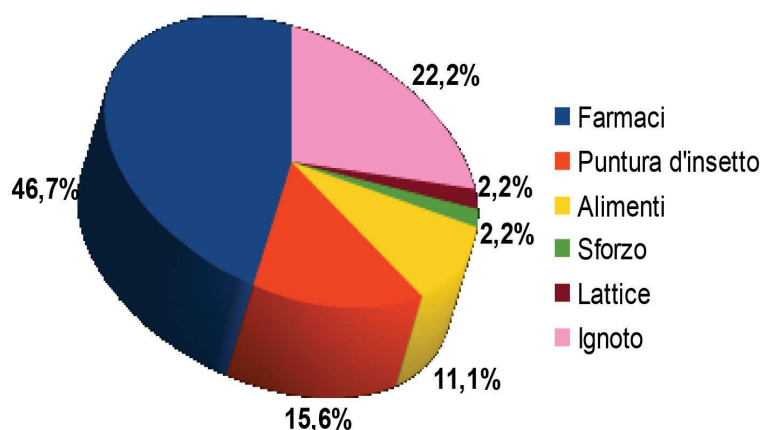


Grafico 4. Tipo di allergene coinvolto.

Una percentuale più ampia di pazienti (34,1%) si è invece vista consigliare, soltanto in 2 casi è avvenuta una prescrizione diretta, una visita specialistica "Allergologica", per una miglior definizione del quadro e per eventuali provvedimenti diagnostico/terapeutici.

Discussione

Questo è il primo studio sull'anafilassi nel PS del Nuovo Ospedale Civile Sant' Agostino Estense di Modena e tra i primi in Italia, dove pochi gruppi sono attivi, e scarsissima è la produzione da parte di altri specialisti ed in particolare di urgentisti. Lo studio riporta i dati sui casi di anafilassi trattati, nel corso di un anno, ed è animato dalla volontà di individuare l'aderenza alle linee guida nella diagnosi e trattamento della patologia nonché nelle indicazioni alla dimissione ospedaliera.

In linea con i maggiori studi internazionali, l'incidenza cumulativa di anafilassi è risultata essere bassa, causando lo 0,1 per mille degli accessi al pronto soccorso (14).

La diagnosi di anafilassi risulta essere posta in maniera corretta soltanto nel 15,6% dei casi, che conduce ad una percentuale di mancata diagnosi del 84,4%, quasi il doppio degli errori diagnostici riscontrati da Ross et al. in uno studio del 2008 (15), ma più prossimo alle percentuali di Huang et al. che si attestavano al 29% di diagnosi corrette (16). Concorrerebbe a determinare questa bassa percentuale di diagnosi codificate correttamente il fenomeno che da Simons (3) viene definito undercoding, e cioè sottocodifica richiamato anche da altri autori.

La sintomatologia di presentazione vede i sintomi cutaneo/mucosi predominare con una percentuale di presentazione del 93,3%, dato sovrapponibile a quelli riportati nelle principali review internazionali comprese le linee guida WAO (6) e negli studi di Rudders (17) e Brown (18). Analogo discorso è valido per i sintomi di natura respiratoria e cardiocircolatoria che nel presente lavoro e nella letteratura internazionale di riferimento si presentano in percentuali rispettivamente prossime al 70% ed al 45%.

L'approccio terapeutico, punto fortemente sottolineato nelle ultime linee guida, è stato apparentemente deficitario in quanto soltanto il 24,4% dei pazienti ha ricevuto la somministrazione di adrenalina. Questo dato assume però diverso significato se paragonato ai risultati di numerosi studi internazionali nei quali la somministrazione di adrenalina si attesta a percentuali decisamente inferiori, Clark 16% (19), Worm 12,3% (20), Hitti 15,9% (21). I dati si avvicinano a quelli di Brown (27,4%) (18), rimanendo comunque lontani dai risultati dello studio di Huang (79%) (16) nel quale il setting era però quello di un pronto soccorso pediatrico dove notoriamente c'è una maggior dimestichezza con l'utilizzo dell'adrenalina e nel quale spesso i preconcetti legati ad effetti avversi del farmaco sono marginali.

Discorso a parte merita la via di somministrazione prescelta per l'adrenalina, in quanto le linee guida sottolineano

Conclusioni

In conclusione i dati emersi, allineandosi e confermando i risultati dei più importanti studi in questo ambito, dimostrano come l'anafilassi sia a tutt'oggi una patologia non infrequente, ma scarsamente conosciuta. Nello specifico si mostrano diffusamente carenti le conoscenze in ambito di trattamento e gestione alla dimissione. Quest'ultimo aspetto risulta particolarmente inadeguato, sia nel nostro studio che nei principali studi presenti in letteratura. Per tale motivo sottolineiamo la fondamentale importanza per i dipartimenti di emergenza e urgenza di redigere o dotarsi, come peraltro consigliano tutte le linee guida internazionali, di un protocollo operativo che guidi il clinico nella diagnosi, nell'adeguato trattamento, ma soprattutto nel counselling all'atto della dimissione del paziente affetto da anafilassi. Quest'ultimo aspetto, che viene definito cruciale nella prevenzione delle recidive e nella riduzione di mortalità e morbilità da anafilassi, deve assumere la giusta importanza agli occhi del clinico e deve essere strutturato e standardizzato. Fortemente da enfatizzare risulta ancora l'utilizzo dell'adrenalina quale farmaco di prima linea e di scelta nella terapia dell'anafilassi.

Bibliografia

1. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report: Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:391-97.
2. Lieberman P, Camargo CA Jr, Bohlke K, et al. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97:596-602.
3. Simons FER. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:S161-81.
4. Clark S, Gaeta TJ, Kamarthi GS, et al. ICD-9-CM coding of emergency department visit for food and insect sting allergy. *Ann Epidemiology* 2006; 16:696-700.
5. Gaeta TJ, Clark S, Pelletier AJ, et al. National study of US emergency department visit for acute allergic reaction 1993 to 2004. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98:360-5.

6. Simons FER, Arduso LR, Bilò MB, et al. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:593.
7. Terry L, Vanden H, Laurie J, et al. Part 12: Cardiac arrest in special situations: 2010 American Heart Association Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2010; 112 (suppl 3):S829-61.
8. Campbell RL, Bellolio MF, Knutson BD. Epinephrine in anaphylaxis: higher risk of cardiovascular complications and overdose after administration of intravenous bolus epinephrine compared with intramuscular epinephrine. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015; 3(1):76-80
9. Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:871.
10. Kemp SF, Lockey RF, Simons FER. Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. A statement of the World Allergy Organization. *Allergy* 2008;63:1061-70.
11. Sclar DA, Lieberman PL. Anaphylaxis: Underdiagnosed, Underreported, and Undertreated. *Am J of Medicine* 2014; 127 (1A): supplement article S1-5.
12. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Bock SA, et al. Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:584-91. *Immunol* 2013; 160-92.
13. Pumphrey RSH. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1144-50.
14. Moro M, Tejedor Alonso MA, Hernández JE. Incidence of Anaphylaxis and Subtypes of Anaphylaxis in a General Hospital Emergency Department. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21(2):142-149.
15. Ross MP, Ferguson M, Street D, et al. Analysis of food-allergic anaphylactic events in the National Electronic Injury Surveillance System. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:166-71.
16. Huang F, Chawla K, Jarvien KM, et al. Anaphylaxis in a New York City pediatric emergency department: Triggers, treatments, and outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:162-8.
17. Rudders SA, Banerji A, Corel B, et al. Multicenter Study of Repeat Epinephrine Treatments for Food-Related Anaphylaxis. *Pediatrics*. 2010; 125(4):711-8.
18. Emergency department anaphylaxis: A review of 142 patients in a single year. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (5):861-66.
19. Clark S, Bock SA, Gaeta TJ, et al. Multicenter study of emergency department visits for food allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113 (2): 347-52.
20. Worm M, Eckermann O, Dolle S, et al. Triggers and treatment of anaphylaxis: an analysis of 4,000 cases from Germany, Austria and Switzerland. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111:267-75.
21. Hitti EA, Zaitoun F, Harmouche E, et al. Acute allergic reactions in the emergency department: characteristics and management practices. *Eur J Emerg Med* 2014; 00:1-7.
22. Korhonen H, Fisslthaler B, Moers A, Wirth A, Habermehl D, Wieland T, et al. Anaphylactic shock depends on endothelial Gq/G11. *J Exp Med* 2009;206:411-20.
23. Wood RA, Camargo CA, Lieberman P, et al. Anaphylaxis in America: The prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:461-7.