

# La gestione delle allergie perioperatorie in età pediatrica

Documenti dalle  
nostre Commissioni  
Review

A cura della Commissione Farmaci della SIAIP

Fabrizio Franceschini<sup>1</sup>, Claudia Paglialunga<sup>2</sup>, Annamaria Bianchi<sup>3</sup>,  
Silvia Caimmi<sup>4</sup>, Lucia Liotti<sup>1</sup>, Francesca Mori<sup>5</sup>, Francesca Saretta<sup>6</sup>,  
Paolo Bottau<sup>7</sup>, Giuseppe Crisafulli<sup>8</sup>, Carlo Caffarelli<sup>9</sup>

<sup>1</sup> UOC Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Ancona; <sup>2</sup> UOC Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale - "Policlinico-Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII", Bari; <sup>3</sup> UOC Pediatria, Ospedale San Camillo Forlanini, Roma; <sup>4</sup> UOC Pediatria Fondazione IRCSS Policlinico San Matteo, Pavia; <sup>5</sup> Allergologia, Dipartimento di Pediatria, Ospedale A. Meyer, Firenze; <sup>6</sup> SC Pediatria, Ospedale Latisana-Palmanova, Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale; <sup>7</sup> Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Imola (BO); <sup>8</sup> UOC Pediatria, Dipartimento Materno-Infantile, Università di Messina; <sup>9</sup> Clinica Pediatrica, Dipartimento Medicina e Chirurgia, Università di Parma

## ABSTRACT

*Le patologie allergiche hanno alta prevalenza in età pediatrica e sono in continuo aumento. Nel caso della allergia a farmaci la diagnosi è troppo spesso solo presunta, in quanto raramente è presente la conferma diagnostica che dovrebbe sempre passare attraverso un corretto work up allergologico specifico. Questo comporta, specialmente in occasione di interventi chirurgici in anestesia, un uso immotivato di farmaci alternativi ed inutili cambiamenti nel tipo di pratica anestesologica che sarebbe indicata nel singolo bambino.*

*In questo settore della allergologia mancano sia protocolli diagnostici condivisi che percorsi intra-ospedalieri dedicati; inoltre i centri di allergologia in cui viene effettuata questo tipo di diagnostica sono pochi a livello nazionale.*

*La frequente mancanza di una diagnosi eziologica espone il bambino al rischio di reazioni in interventi successivi e comporta un aumento generale della frequenza delle reazioni perioperatorie, che attualmente ha raggiunto livelli da non sottovalutare.*

*Questo articolo si propone di fare chiarezza sulla evidenza scientifica alla base di alcuni fattori di rischio, sui principali allergeni che occorre testare, sulle modalità con cui i test allergologici devono essere praticati per ogni categoria di allergene, sul modo in cui impostare il work up allergologico, spesso diverso nei diversi bambini.*

*È comunque necessario sottolineare che la corretta gestione del bambino con allergia perioperatoria non può prescindere da una buona e fattiva collaborazione tra allergologo e anestesista, che deve iniziare dagli interventi programmati ma che deve essere presente in tutte le occasioni in cui si sospetti una reazione di ipersensibilità avvenuta nel setting perioperatorio, comprese le condizioni di emergenza.*

**PAROLE CHIAVE:** allergia a farmaci, allergia perioperatoria, ipersensibilità

## INTRODUZIONE

Con il termine reazioni allergiche perioperatorie è preferibile indicare le reazioni allergiche che insorgono durante tutto il periodo in cui il paziente è assistito dall'anestesista e non semplicemente le reazioni che avvengono nel periodo che decorre tra la preparazione per l'intervento e l'immediato postoperatorio <sup>1</sup>.

## CORRISPONDENZA

**Fabrizio Franceschini**  
allped@libero.it

**Conflitto di interessi:** gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

**Come citare questo articolo:** Commissione Farmaci della SIAIP, a cura della. Franceschini F, Paglialunga C, Bianchi A, et al. La gestione clinica delle allergie perioperatorie in età pediatrica. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2021;35(02):2-9.

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

**TABELLA I.** Gravità clinica e cronologia delle reazioni allergiche perioperatorie (da Michavila Gomez et al. 2015, mod.)<sup>11</sup>.

Clinica		
Lievi (grado I)	• Segni cutanei: eritema, orticaria, angioedema	
Moderati (grado II)	• Segni cardiovascolari: ipotensione, tachicardia • Segni respiratori: tosse, dispnea • Segni intestinali: nausea, vomito, dolore addominale • Segni neurologici: irritabilità, confusione, senso di morte imminente	
Gravi e pericolosi per la vita (grado III)	• Ipotensione severa, tachi o bradicardia, aritmie • Broncospasmo, pressione nelle vie aeree	
Terminali (grado IV)	• Arresto cardiaco	
Cronologia		
Prima dell'intervento	Nel corso dell'intervento	A fine intervento o nel postoperatorio
Curari Anestetici Morfinici Antibiotici	FANS o paracetamolo Morfinici Antibiotici Anestetici locali Sostituti del plasma Latice Clorexidina	Morfinici Sostituti del plasma Agenti antagonisti dell'anestesia Latice

FANS: farmaci anti-infiammatori non steroidei.

L'incidenza di queste reazioni varia nelle diverse Nazioni. Tale variabilità può dipendere da numerosi fattori come il tipo di pratica anestetica impiegata, il metodo di diagnosi delle reazioni di ipersensibilità, la modalità di ricerca dei dati relativi a tale patologia. La prevalenza nell'adulto è stimata tra 1/1.148 e 1/3.180 anestesie, con reazioni anafilattiche che incidono in circa 1:10.000 anestesie e con mortalità del 3,5-4,8%<sup>2</sup>. I dati pediatrici sono pochi: in età pediatrica l'incidenza è riportata da 1:10.000 a 1:77.000 anestesie, la mortalità tra il 3 e il 9%. Esiste tuttavia una larga sottostima del problema<sup>3</sup>.

Il principale e più importante *fattore di rischio* per anafilassi perioperatoria è la precedente evenienza di reazione di ipersensibilità immediata in periodo perioperatorio non indagata; di qui l'importanza della segnalazione all'allergologo di ogni reazione in cui l'anestesista sospetti la presenza di ipersensibilità. Altri fattori di rischio sono asma non controllata, malattia respiratoria esacerbata da FANS (farmaci anti-infiammatori non steroidei), reattività a gelatina, mastocitosi. Nei bambini con orticaria cronica, inoltre, per ridurre il rischio di reazioni andrebbero prudenzialmente evitati gli inibitori della COX-1<sup>4</sup>. La rilevanza dello stato atopico è controversa: sembra costituire un fattore di rischio solo in soggetti allergici a latice<sup>5,6</sup>.

Ciascuno dei prodotti utilizzati in anestesia può causare una reazione allergica. Per ordine di frequenza sono riportate nel bambino reazioni ad antibiotici, a ipnotici, FANS, sostituti del plasma, oppioidi, benzodiazepine<sup>2</sup>. Meno frequenti risultano reazioni ad anestetici locali, clorexidina, aprotinina, protamina, papaina, eparine, ossido di etilene, formaldeide, coloranti (es. bleu di metilene), eccipienti,

mezzi di contrasto<sup>7</sup>. Le reazioni immuno-mediate sono responsabili del 50-60% dei casi; nella grande maggioranza sono IgE mediate, raramente possono essere IgG mediate (es. nelle reazioni a destrani). Nei casi rimanenti sono implicati altri meccanismi come attivazione aspecifica del complemento, rilascio diretto di mediatori mastocitari, attivazione del sistema chinina-kallicreina, inibizione delle ciclossigenasi (es. FANS)<sup>8-10</sup>.

La *clinica* delle reazioni allergiche perioperatorie comprende quadri di diversa gravità (Tab. I). Va tuttavia considerato che evidenziare reazioni allergiche nel setting perioperatorio non è facile e richiede grande esperienza e competenza da parte dell'anestesista. Il bambino è spesso incosciente e la cute è coperta da teli: in queste condizioni è impossibile identificare sia i sintomi prodromici (prurito, dispnea, discomfort) che i segni neurologici, mentre i sintomi cutanei (eritema, orticaria, angioedema) che sono molto frequenti (50% dei casi) possono essere rilevati solo se si ha l'accortezza di "scoprire" periodicamente il paziente<sup>11</sup>. Per questi motivi quasi sempre la reazione allergica viene riconosciuta solo quando è grave e in fase avanzata e nella maggior parte dei casi viene sospettata per il riscontro di inattesi reperti cardiovascolari come desaturazione, ipotensione e bradicardia, sintomi che nei casi più gravi possono evolvere in aritmie e shock. I segni respiratori come il broncospasmo sono meno frequenti e insorgono prevalentemente in bambini che soffrono di asma: nella maggior parte dei casi la compromissione respiratoria è evidenziabile come desaturazione e aumento delle resistenze delle vie aeree nel paziente intubato. Altri sintomi come alterazioni della coagulazione,

**TABELLA II.** Dati relativi alla segnalazione di reazione allergica perioperatoria (da Laguna et al. 2018, mod.)<sup>12</sup>.

Segnalazione di reazione allergica perioperatoria						
Nome .....		Cognome .....		M <input type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/>	Data di nascita .....
Luogo di nascita .....		Residenza .....		Recapito telefonico .....		
Precedenti interventi chirurgici in anestesia? Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		Reazioni avverse? Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>				
Descrizione della reazione .....						
Affetto da asma? Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		Affetto da mastocitosi? Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		Allergico? Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
Test eseguiti .....						
Intervento in anestesia						
Data intervento .....		Tipo di intervento .....		Tipo di anestesia .....		
Ora inizio intervento .....		Ora inizio reazione .....		Ora termine reazione .....		
Farmaco somministrato	Dose	Ora	Segni/sintomi	Ora	Terapia	Ora
.....	.....	.....	Ipotensione <input type="checkbox"/>	.....	Adrenalina <input type="checkbox"/>	.....
.....	.....	.....	Tachicardia <input type="checkbox"/>	.....	Corticosteroidi <input type="checkbox"/>	.....
.....	.....	.....	Bradicardia	.....	Antistaminici <input type="checkbox"/>	.....
.....	.....	.....	Broncospasmo <input type="checkbox"/>	.....	Anti H2 <input type="checkbox"/>	.....
.....	.....	.....	Cianosi <input type="checkbox"/>	.....	Altri vasoattivi <input type="checkbox"/>	.....
.....	.....	.....	Angioedema <input type="checkbox"/>	.....	Altri <input type="checkbox"/>	.....
.....	.....	.....	Orticaria <input type="checkbox"/>	.....	<b>Triptasi</b>	<b>ng/ml</b>
.....	.....	.....	Prurito <input type="checkbox"/>	.....	Iniziale Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	.....
.....	.....	.....	Eritema <input type="checkbox"/>	.....	Dopo 2 h Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	.....
.....	.....	.....	Aritmia <input type="checkbox"/>	.....	Dopo 24 h Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	.....
.....	.....	.....	Altro <input type="checkbox"/>	.....	Firma Dr .....	.....

edema polmonare e rabdomiolisi sono rari e usualmente correlati a casi di anafilassi severa e prolungata<sup>12</sup>. Studiare la cronologia dei sintomi è inoltre fondamentale per individuarne l'eziologia.

Se durante un'anestesia viene sospettata una reazione allergica, è importante eseguire il dosaggio della triptasi serica, enzima mastocitario che aumenta rapidamente nel siero in caso di reazione allergica o pseudo allergica e in particolare nell'anafilassi. Il dosaggio della triptasi andrebbe sempre eseguito nei giusti tempi (a 1 ora, 4 ore e 24 ore dall'evento). Tale tempistica è motivata dalla necessità di conoscere sia i livelli del picco che quelli basali. È considerato significativo un aumento maggiore di 2 + 1,2 x livello basale di triptasi<sup>15</sup>.

## LA DIAGNOSTICA ALLERGOLOGICA

La diagnosi delle reazioni di ipersensibilità nel periodo perioperatorio richiede un *work up* allergologico laborioso e complesso, da eseguire in centri qualificati e nei tempi adeguati: non prima di 4-6

settimane dalla completa risoluzione dei sintomi e non oltre i 6 mesi dalla reazione<sup>14</sup>.

La *storia clinica* è di importanza fondamentale e deriva dalle informazioni ricavabili dalla cartella anestesiológica, oltre che direttamente dall'anestesista. Nella relazione anestesiológica le informazioni devono comprendere: dati clinici, *timing*, gravità della reazione, farmaci somministrati (con tempistica e dosaggi), terapia somministrata per il trattamento della reazione<sup>15</sup>. L'importanza di un report preciso e adeguato rende consigliabile predisporre uno specifico documento da compilare da parte dell'anestesista in caso di sospetta allergia perioperatoria (un esempio è riportato in Tab. II)<sup>12</sup>.

I *test cutanei* rappresentano l'approccio diagnostico iniziale e consistono in prick test e test intradermici per le varie sostanze impiegate alle concentrazioni consigliate in quanto non irritanti (Tab. III)<sup>10,12</sup>. In caso di negatività del prick test si procede con il test intradermico. I test cutanei sono altamente sensibili per miorilassanti, meno per alcuni antibiotici, barbiturici, benzodiazepine e oppiacei. Falsi positivi possono verificarsi con farmaci con proprietà istamino liberatrici

**TABELLA III.** Concentrazioni raccomandate per test cutanei relativi alle principali sostanze utilizzate in periodo perioperatorio (da Laguna et al. 2018, mod.)<sup>12</sup>.

Agente	Conc (mg/ml)	Skin prick test		Intradermoreazioni	
		Diluizione	Cmax (mg/ml)	Diluizione	Cmax (µg/ml)
<b>Curari</b>					
Atracurio	10	1/10	1	1/1.000	10
Cisatracurium	2	Puro	2	1/100	20
Mivacurium	2	1/10	0,2	1/200	10
Pancuronio	2	Puro	2	1/50	40
Rocuronio	10	Puro	10	1/200	50
Suxamethonium	50	1/5	10	1/100	500
Vecuronio	4	Puro	4	1/100	40
<b>Ipnotici</b>					
Etomidato	2	Non diluito	2	1/10	200
Diazepam	5	Non diluito	5	1/50	100
Midazolam	5	Non diluito	5	1/10	500
Propofol	10	Non diluito	10	1/10	1.000
Tiopental	25	Non diluito	25	1/10	2.500
Ketamina	10	Non diluita	10	1/10	1.000
<b>Opioidi</b>					
Alfentanil	0,5	Non diluito	0,5	1/10	50
Fentanil	0,05	Non diluito	0,05	1/10	5
Morfina	10	1/10	1	1/1.000	10
Remifentanil	0,05	Non diluito	0,05	1/10	5
Sufentanil	0,005	Non diluito	0,005	1/10	0,5
<b>Anestetici locali</b>					
Bupivacaina	2,5	Non diluita	2,5	1/10	250
Lidocaina	10	Non diluita	10	1/10	1.000
Mepivacaina	10	Non diluita	10	1/10	1.000
Ropivacaina	2	Non diluita	2	1/10	200
<b>Altri</b>					
Clorexidina	5	Non diluita	5	-	0,002
Eparine	Commerciale	Non diluite	-	1/10	-
Protamina	5	Non diluita	5	1/1.000-1/10.000	0,5-5

come curari (in particolare mivacurium, atracurio, cisatracurio e succinilcolina), tiopental, oppioidi<sup>16</sup>.

Verranno indicate in seguito le modalità di diagnostica allergologica per le più frequenti sostanze impiegate nel periodo perioperatorio. Per FANS, antibiotici e mezzi di contrasto si rimanda a trattazioni specifiche.

### **Miorilassanti (Neuro Muscular Blocking Agents, NMBAs)**

Costituiscono la causa più comune di reazioni di ipersensibilità perioperatoria anche se l'incidenza riportata è molto variabile in differenti Nazioni<sup>18</sup>. In base al meccanismo d'azione possono essere classificati

in depolarizzanti (es. succinilcolina) e non depolarizzanti (mivacurium, atracurium, vecuronio, rocuronio, cisatracurium, pancuronio), in base alla struttura chimica in steroidei (vecuronio, rocuronio, pancuronio) e benzil isochinolinici (mivacurium, atracurium, cisatracurium). Il 60% delle reazioni a NMBAs sono IgE mediate, il restante 40% è dovuto a proprietà istamino liberatrici<sup>19</sup>. Il sito di legame con le IgE coinvolge gruppi di ammonio terziario e quaternario, molecole presenti anche in cosmetici, disinfettanti, alimenti e altri farmaci (es. folcodina, farmaco sedativo della tosse). Tale peculiarità spiega la possibile sensibilizzazione anche in pazienti che non segnalano una precedente esposizione a NMBAs<sup>20</sup>. La diagnosi di allergia a curari si basa su anamnesi e sui test cutanei (*prick test* e intradermoreazioni) che possiedono una sensibilità e una specificità ottime (intorno al 100%), con persistenza della positività a distanza di anni dalla reazione allergica<sup>21-23</sup>. La positività dei test cutanei per un miorelaxante richiede di testare altri NMBAs consigliando l'impiego dei farmaci negativi ai test. Il dosaggio delle IgE è possibile per alcuni miorelaxanti e per l'ammonio quaternario: anche se il suo valore predittivo non è noto e la sensibilità e specificità sono inferiori a quelle dei test cutanei, questo dosaggio può risultare utile. Il test di attivazione dei basofili (*Basophil Activation Test*, BAT) rappresenta una metodica promettente per la diagnostica di allergia a NMBAs, con una sensibilità variabile tra il 64 e l'85,7% e una specificità tra il 93 e il 97%.<sup>24</sup> Va tenuta presente tuttavia la scarsità degli studi in merito e la scarsa disponibilità del test, attualmente effettuabile solo in pochi centri<sup>12</sup>.

## Oppioidi

Sono utilizzati in anestesia per la premedicazione o per l'induzione e rappresentano una rara causa di reazione allergica perioperatoria (2% dei casi). Tuttavia sono farmaci difficilmente sostituibili nella pratica anestesiológica, per cui una dimostrata allergia a oppioidi determina spesso importanti problemi nella gestione di successive anestesi<sup>25</sup>. Gli oppioidi sono divisibili in 5 classi: fenantreni (comprendono: codeine, morfina, naloxone), benzomorfini, fenilpiperidine (comprendono: fentanil, remifentanil, sufentanil), difenileptani e fenilpropilammine. I più utilizzati sono morfina e oppioidi semisintetici come fentanil, sufentanil, remifentanil. Per la morfina la maggior parte delle reazioni avverse è dovuta al rilascio aspecifico di istamina. La sensibilizzazione crociata tra morfina e oppioidi semisintetici è riportata come rara, ma esistono pochi dati in letteratura dimostrativi di tale asserzione<sup>26</sup>. Frequenti effetti collaterali sono nausea e vomito, che non ne controindicano l'uso in successive anestesi.

## Ipnocici

Gli ipnocici si distinguono in barbiturici (es. tiopental) e non barbiturici (es. etomidato, ketamina, propofol). Gli ipnocici barbiturici sono usati raramente e determinano soprattutto reazioni da istamina liberazione. Tra gli ipnocici non barbiturici il più usato è il propofol. Si tratta di un derivato dell'alchilfenolo (2,6-di-isopropilfenolo) commercializzato come emulsione olio-acqua con il 10% di olio di soia, il 2,25% di glicerolo e l'1,2% di lecitina come emulsionante. La presenza di soia e di lecitina dell'uovo ha fatto ritenere per lungo tempo che

soggetti con anafilassi da soia, uovo e arachidi possano presentare maggior rischio di reazioni allergiche al propofol. Tuttavia studi recenti sembrano escludere tale eventualità<sup>27</sup>.

## Anestetici locali

Sono derivati dell'acido benzoico e si distinguono in esteri (con o senza ammina in posizione *para*), come la procaina e la tetracaina, e in amidi. Esistono cross-reazioni nel gruppo degli esteri (probabilmente associate a un metabolita antigenico comune, l'acido para-amino-benzoico) e in quello delle amidi. Sono rare le cross-reazioni fra amidi ed esteri anche se non possono essere escluse<sup>28</sup>. L'incidenza delle vere reazioni allergiche ad anestetici locali è estremamente bassa (in letteratura sono riportati solo case report); la grande maggioranza delle reazioni è dovuta a effetti collaterali dei farmaci, episodi vagali, sovradosaggio, accidentale iniezione del farmaco nel circolo sistemico<sup>29</sup>. In caso di sospetta reazione allergica occorre considerare la possibilità di allergia al parabene. Il *work up* diagnostico nella sospetta allergia ad anestetico locale si basa sul *prick test* con il farmaco commerciale (utilizzare il prodotto senza adrenalina) seguito, se negativo, da intradermoreazione, con soluzione diluita a 1/100 e a 1/10. Il test di provocazione è eseguito per via sottocutanea con 0,1 ml di anestetico diluito a 1/10, seguito ogni 30 minuti da iniezioni di 0,1 ml, 1 ml e 2 ml del prodotto non diluito. Una sorveglianza del paziente di 1 ora è necessaria al termine del test<sup>30</sup>.

## Altri composti

Molti altri composti usati nel periodo perioperatorio possono essere causa di reazioni allergiche: alcuni di questi come clorexidina e latex assumono particolare rilevanza e dovrebbero essere testati in tutti i pazienti che hanno presentato una sospetta reazione allergica perioperatoria<sup>26</sup>.

- *Clorexidina*: è un antisettico causa di reazioni di ipersensibilità in ambito perioperatorio nel 9% delle anestesi in UK, Danimarca e Belgio<sup>31</sup>. La sensibilizzazione avviene per applicazione del disinfettante su cute e ferite o per contatto con cateteri sterilizzati con clorexidina. Sono state riscontrate alta sensibilità e specificità della determinazione combinata dei test cutanei e delle IgE specifiche per clorexidina. La clorexidina senza alcol può essere testata con *prick test* fino a 5 mg/ml, seguito da intradermoreazione fino a 0,002 mg/ml, se il *prick test* risulta negativo<sup>32</sup>.
- *Latice*: la sensibilità al lattice è molto diminuita negli ultimi anni grazie alle misure preventive, tuttavia è ancora possibile causa di reazione allergica perioperatoria in particolare in bambini multi operati, con spina bifida, mielomeningocele o problemi urologici<sup>33</sup>. La diagnosi di allergia al lattice si basa su anamnesi e *prick test* con estratto, tenendo conto che la sensibilità dei test cutanei con il lattice è buona. In caso di positività, al fine di valutare il tipo di sensibilizzazione è utile la diagnostica molecolare. L'opportunità di ricorrere al test d'uso con quanto in lattice o al test di provocazione è eccezionale<sup>34</sup>.
- *Eparina*: anticoagulante ampiamente utilizzato per il trattamento e la profilassi della trombosi, può determinare reazioni di ipersen-

sibilità che nella maggior parte sono cutanee ritardate e possono interessare fino al 7,5% dei pazienti trattati<sup>35</sup>. Rare sono le segnalazioni di reazioni di ipersensibilità immediata<sup>36</sup>. Nella diagnosi si esegue il test cutaneo con *prick test* con prodotto del commercio non diluito, seguito da intradermoreazione con diluizione 1:100 e 1:10. Poiché può verificarsi reattività crociata tra eparine non frazionate (UFH), a basso peso molecolare (EBPM) ed eparinoidi, in caso di sospetto si consiglia di testare i tre prodotti. Il test di provocazione non è indicato<sup>29</sup>.

- **Protamina:** polipeptide derivato dallo sperma di salmone, utilizzato per contrastare l'attività anticoagulante dell'eparina, rappresenta una rara causa di allergia perioperatoria (0,06% delle anestesie). Esistono fattori di rischio quali uso combinato di insulina con protamina, precedente esposizione a protamina. La diagnosi di allergia si avvale del *prick test* con soluzione a 10 mg/ml, seguito, se negativo, da intradermoreazione con soluzione diluita a 1/100.000 (non superare la diluizione 1/100). Possiede una specificità dell'87%, mentre il dosaggio delle IgE specifiche ha specificità più bassa, intorno al 54%<sup>37,38</sup>.
- **Colloidi:** sono una rara causa di allergia perioperatoria (0,2-0,3%)<sup>26</sup>. Le gelatine sono responsabili della maggior parte delle reazioni (95%) seguite dai destrani: entrambi i composti possono causare istamino liberazione. Prodotti a base di gelatina (hemacel, gelofusin) presentano cross-reattività, rara tra questi e altri colloidali. Le reazioni a destrani sono IgG mediate e dovute ad attivazione del complemento. La diagnosi di allergia a gelatina si basa sul *prick test* e sul dosaggio delle IgE specifiche per gelatina bovina e alfa-gal. La sospetta reazione a destrani richiede lo studio dell'attivazione del complemento (C3a, C3b, C5a) idealmente entro 1-2 ore dalla reazione.
- **Eccipienti:** il polietilenglicole (PEG) o macrogol è costituito da polimeri non-ionici di ossido di etilene, commercialmente disponibili in un'ampia gamma di pesi molecolari (da 200 fino a 35.000 kDa). Sono contenuti in svariati farmaci, prodotti farmaceutici, cosmetici e industriali per cui va sempre controllata la loro presenza nei farmaci somministrati in ambito perioperatorio. Composti strutturalmente correlati al PEG sono i polisorbati, anch'essi ampiamente diffusi come eccipienti di formulazioni liquide e solide di farmaci e in grado di indurre reazioni anafilattiche sia immunologicamente che non immunologicamente mediate. È stata evidenziata una cross-reattività tra PEG e polisorbati, di cui tenere conto nella gestione di questi pazienti. Nella pratica clinica la diagnostica allergologica si avvale dei test cutanei, dal momento che indagini di laboratorio non sono validate. Sono descritti casi di anafilassi in corso di diagnostica allergologica per cui i test devono essere effettuati da personale specializzato nell'allergia a farmaci e nella gestione di eventi avversi. Se i test cutanei risultano positivi al PEG, è importante eseguire anche i test con polisorbato per valutare la descritta cross-reattività. Il *prick test* con macrogol si esegue utilizzando la polvere per sospensione orale alle diluizioni 1:1.000, 1:100 e 1:10. Per il polisorbato 80 si usa triamcinolone acetone (kenacort) con *prick test* alla concentra-

zione di 40 mg/ml, seguito, se negativo, da intradermoreazione alle concentrazioni di 0,4-4 e 40 mg/ml<sup>36</sup>.

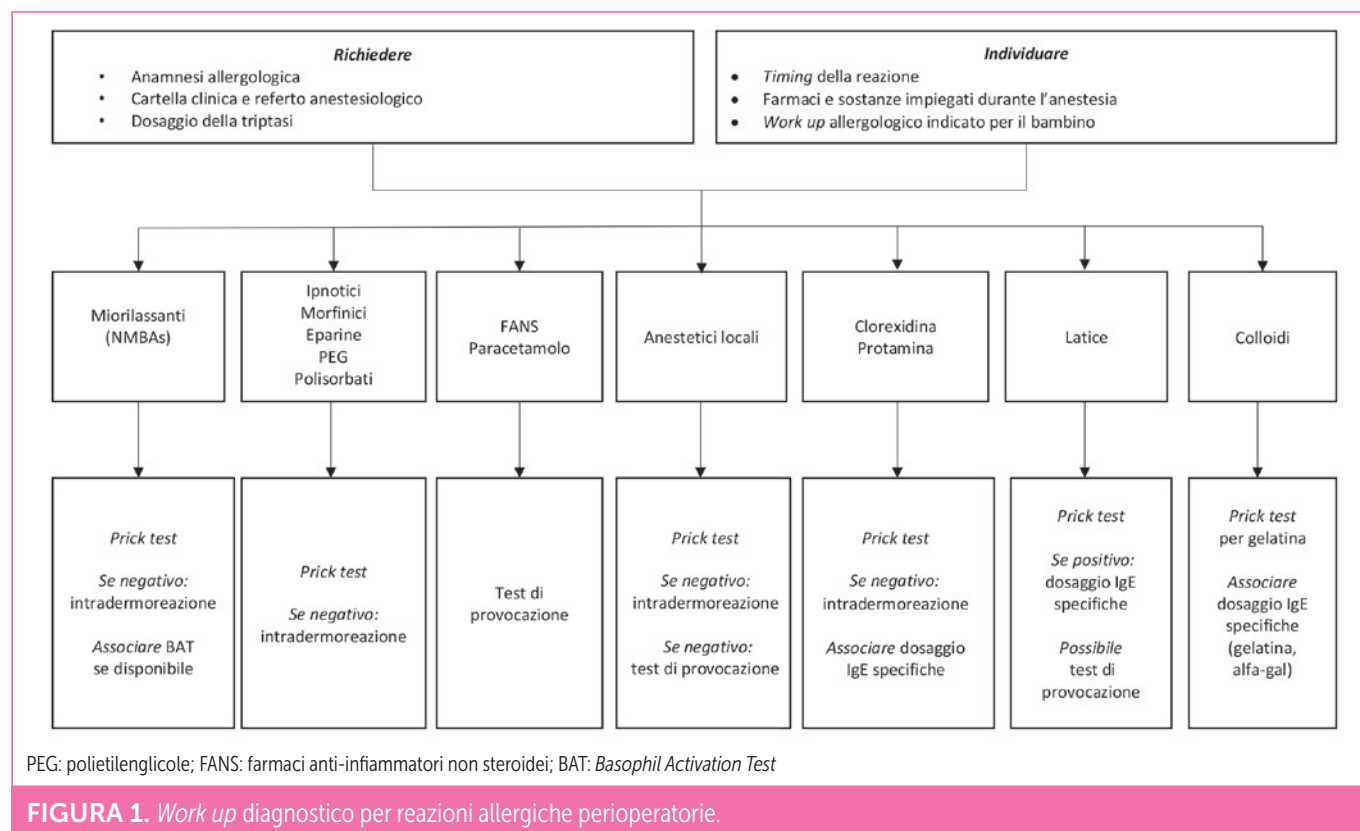
## CONCLUSIONI

Nell'ambito delle allergie perioperatorie il ruolo dell'allergologo non consiste solo nell'eseguire una corretta diagnostica allergologica per reazioni già avvenute, ma comprende anche la prevenzione di reazioni allergiche in anestesi successive. La collaborazione anestesista-allergologo riveste quindi un'importanza fondamentale e deve iniziare dagli interventi programmati, in occasione dei quali è importante che l'anestesista esegua un'adeguata anamnesi allergologica, individui i soggetti a rischio e li segnali all'allergologo. Anche se non ci sono dati che controindichino l'uso del propofol nelle allergie a uova, soia o alle arachidi o di protamina nell'allergia al pesce, la anamnesi di un'eventuale allergia a tali alimenti andrebbe comunque sempre segnalata<sup>4</sup>. Nella pratica clinica purtroppo i dati riguardanti le reazioni allergiche perioperatorie sono spesso incompleti ed è raro vedere eseguiti i dosaggi corretti della triptasi. Questo rende difficile il compito dell'allergologo, che rischia di non testare tutte le sostanze effettivamente impiegate durante l'anestesia. Qualora le informazioni non siano sufficienti o manchino del tutto è consigliato un *work up* diagnostico che prenda in considerazione i più frequenti miorellassanti (aracurium, cisatracurium, mivacium, pancuronium, rocuronium, vecuronium, suxametonium), i più frequenti ipnotici (propofol, etomidate, ketamina, thiopental, midazolam) e i più comuni oppioidi (fentanyl remifentanyl, morfina, alfentanil, sulfentanil), aggiungendo sempre latex e clorexidina<sup>12</sup>. Un quadro riassuntivo del *work up* diagnostico è riportato in Figura 1.

Va considerato che anche con un corretto *work up* allergologico solo il 50-60% delle reazioni perioperatorie immediate è IgE mediato e quindi può essere diagnosticato con i test sopra indicati. Le reazioni pseudo allergiche, dovute a liberazione diretta di istamina, sono solo sospettabili in base alla storia clinica (spesso la gravità clinica è più lieve delle reazioni allergiche vere e proprie, anche se sono segnalati casi di anafilassi), alla negatività di un corretto *work up* allergologico e al rialzo dei livelli della triptasi sierica in fase acuta<sup>40</sup>.

Nel caso si sospetti una reazione pseudoallergica è importante fornire all'anestesista alcune fondamentali raccomandazioni gestionali per i successivi interventi, come iniettare i farmaci per via endovenosa uno alla volta e lentamente, eseguire prima dell'anestesia una premedicazione con antistaminici, evitare i farmaci con elevata capacità istamino-liberatrice (es. miorellassanti, morfina, meperidina, codeina), utilizzare dove possibile tecniche anestesiolgiche diverse<sup>41</sup>.

Nonostante la complessità e la laboriosità della diagnostica allergologica, la frequenza e la particolare gravità di molte reazioni allergiche che avvengono nel setting perioperatorio impongono un percorso diagnostico dedicato a questo tipo di patologia. Tale percorso dovrebbe essere istituito in ogni Ospedale e riguardare sia la prevenzione che la corretta gestione delle allergie perioperatorie, al fine di poter operare i piccoli pazienti nelle migliori condizioni di sicurezza.



## Bibliografia

- Sabato V, Platt P, Garcez T. Suspected perioperative allergic reactions: nomenclature and terminology. *Br J Anaesth* 2019;123:e13-e15.
- Tacquard C, Collange O, Gomis P, et al. Anesthetic hypersensitivity reactions in France between 2011 and 2012: the 10th GERAP epidemiologic survey. *Acta Anaesthesiol Scand* 2017;61:290-299.
- Khaleva E, Amber F, Garvey LH, et al. Perioperative anaphylaxis in children: etiology, time sequence, and patterns of clinical reactivity. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;31:85-94.
- Dewachter P, Kopac P, Laguna JJ, et al. Anaesthetic management of patients with pre-existing allergic conditions: a narrative review. *Br J Anaesth* 2019;123:e65-e81.
- Patrick G, Fernandez MM. Perioperative considerations for the food allergic pediatric patient. *Paediatr Anaesth* 2017;27:461-740.
- Kelly KJ, Sussman G. Latex allergy: where are we now and how did we get there? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1212-1216.
- Patil SS, Sun L, Fox CJ, et al. Multiple drug allergies: recommendations for perioperative management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2020;34:325-344.
- Garvey LH, Dewachter P, Hepner DL, et al. Management of suspected immediate perioperative allergic reactions: an international overview and consensus recommendations. *Br J Anaesth* 2019;123:50-64.
- Volcheck GW, Hepner DL. Identification and management of perioperative anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:2134-2142.
- Melchioris BLB, Garvey LH. Investigation of perioperative hypersensitivity reactions: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2020;20:338-345.
- Michavila Gomez AV, Belver Gonzalez MT, Cortés Alvarez N, et al. Perioperative anaphylactic reactions: review and procedure protocol in paediatrics. *Allergol Immunopathol* 2015;43:203-214.
- Laguna JJ, Archilla J, Dona I, et al. Practical guidelines for perioperative hypersensitivity reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2018;28:216-232.
- Valent P, Akin C, Arock M, et al. Definitions, criteria and global classification of mast cells disorders with special reference to mast cell activation syndrome: a consensus proposal. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157:215-225.
- Mills A, Sice P, Ford SM. Anaesthesia related anaphylaxis: investigation and follow-up. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain* 2014;14:57-62.
- Banerji A, Bhattacharya G, Heubner E, et al. Perioperative allergic reactions: allergy assessment and subsequent anesthesia. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:1980-1991.
- Stepanovic B, Sommerfield D, Lucas M, et al. An update on allergy and anaphylaxis in pediatric anesthesia. *Paediatr Anaesth* 2019;29:892-900.
- Garvey LH, Ebo G, Kroigaard M, et al. The use of drug provocation testing in the investigation of suspected immediate perioperative allergic reactions: current status. *Br J Anaesth* 2019;123:e126-e134.
- Garvey LH, Ebo DG, Mertes PM. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Allergy* 2019;74:1872-1884.

- <sup>19</sup> Chiriac AM, Demoly P. Allergy to neuromuscular blocking agents. *Presse Med* 2016;45:768-773.
- <sup>20</sup> Baldo BA, Fisher MM, Pham NH. On the origin and specificity of antibodies to neuromuscular blocking (muscle relaxant) drugs: an immunochemical perspective. *Clin Exp Allergy* 2009;39:325-344.
- <sup>21</sup> Harper NJ, Dixon T, Dugue P, et al. Suspected anaphylactic reactions associated with anaesthesia. *Anaesthesia* 2009;64:199-211.
- <sup>22</sup> Laroche D, Lefrancois C, Gerard JL, et al. Early diagnosis of anaphylactic reactions to neuromuscular blocking drugs. *Br J Anaesth* 1992;69:611-614.
- <sup>23</sup> Fisher M, Bowey CJ. Intradermal compared with prick testing in the diagnosis of anesthetic allergy. *Br J Anaesth* 1997;79:59-63.
- <sup>24</sup> Mayorga C, Celik G, Rouzaire P, et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EEACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2016;71:1103-1134.
- <sup>25</sup> Yoo HS, Yang EM, Kim MA, et al. A case of codeine induced anaphylaxis via oral route. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014;6:95-97.
- <sup>26</sup> van Cuilembrog VR, Hermanides J, Bos EME, et al. Perioperative approach of allergic patients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2021;35:11-25.
- <sup>27</sup> Bagley L, Kordun A, Sinnott S. Food allergy and reaction to propofol administration in a large pediatric population. *Pediatric Anesth* 2021;31:570-577.
- <sup>28</sup> Malinovsky JM, Chiriac AM, Tacquard C, et al. Allergy to local anesthetics: reality or myth? *Presse Med* 2016;45:753-757.
- <sup>29</sup> Broyles AD, Banerji A, Barmettler S, et al. Practical guidance for the evaluation and management of drug hypersensitivity: specific drugs. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:s16-s116.
- <sup>30</sup> Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs, an ENDA/EAACI drug allergy interest group position paper. *Allergy* 2013;68:702-712.
- <sup>31</sup> Chiewchalerm Sri C, Sompornrattanaphan M, Wongsas C, et al. Chlorhexidine allergy: current challenges and future prospects. *J Asthma Allergy* 2020;13:127-133.
- <sup>32</sup> Opstrup MS, Malling HJ, Kroigaard M, et al. Standardized testing with chlorhexidine in perioperative allergy, a large single-centre evaluation. *Allergy* 2014;69:1390-1396.
- <sup>33</sup> Blaabjerg MS, Andersen KE, Bindsvlev-Jensen C, et al. Decrease in the rate of sensitization and clinical allergy to natural rubber latex. *Contact Dermatitis* 2015;73:21-28.
- <sup>34</sup> Kelly KJ, Sussman G. Latex allergy: where are we now and how did we get there? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1212-1216.
- <sup>35</sup> Gonzalez-Delgado P, Fernandez J. Hypersensitivity reactions to heparins. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016;16:315-322.
- <sup>36</sup> Caimmi S, Caimmi D, Cardinale F, et al. Perioperative anaphylaxis: uncommon agents. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011;24:61-68.
- <sup>37</sup> Horrow JC, Gregory P, Levit L, et al. Neither skin tests nor serum enzyme linked immunosorbent assay tests provide specificity for protamine allergy. *Anesth Analg* 1996;82:386-389.
- <sup>38</sup> Blanco C, Castillo R, Quiralte J. Anaphylaxis to subcutaneous neutral protamine hagedorn insulin with simultaneous sensitization to protamine and insulin. *Allergy* 1996;51:421-424.
- <sup>39</sup> Sellaturay P, Nasser S, Ewan P. Polyethylene glycol-induced systemic allergic reactions (anaphylaxis). *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:670-675.
- <sup>40</sup> Garvey LH. Perioperative hypersensitivity reactions: diagnosis, treatment and evaluation. *Curr Treat Options Allergy* 2016;3:113-128.
- <sup>41</sup> Sancez PA, Ortiz PM, Rodriguez PA. Allergic reactions and pseudoallergies in surgical interventions with general anesthesia. *Allergol Immunopathol* 2000;28:24-36.