

Allergie perioperatorie: cosa sapere

A cura della Commissione Farmaci e Latice della SIAIP

Fabrizio Franceschini¹, Silvia Caimmi², Carlo Caffarelli³,
Diego G. Peroni⁴, Giuseppe Crisafulli⁵, Roberto Bernardini⁶ (coordinatore)



Parole chiave: anafilassi, anestesia, prick test, IgE, diagnosi

Abstract

L'anestesia può essere spesso considerata come una procedura ad alto rischio, infatti, l'anafilassi è una dei principali rischi per un anestesista, che utilizza farmaci potenzialmente allergizzanti. Le sostanze maggiormente in causa sono i miorilassanti, il latice e gli antibiotici, tuttavia tutti gli agenti usati durante l'anestesia possono essere causa di anafilassi.

In predittivo non si sottopone a screening allergologico nessun paziente. È il paziente con storia di allergia perioperatoria che va valutato da uno specialista allergologo, per essere sottoposto a indagini, i cui risultati saranno utili per una futura anestesia. Per confermare o escludere una reazione allergica avvenuta in sala operatoria non sono sufficienti i test *in vitro*, ma va effettuata una rigorosa valutazione allergologica che consta di un'analisi dettagliata dell'anamnesi, di test cutanei e del test di provocazione.

Introduzione

Il periodo peri-operatorio si definisce come quell'insieme di momenti che si realizzano subito prima, durante e subito dopo una procedura chirurgica attuata in anestesia, sia locale che generale. Durante questo periodo il sistema immunitario del bambino viene a contatto con diversi prodotti, farmacologici e non, in un breve periodo di tempo.

Le reazioni di ipersensibilità che si verificano in sala operatoria possono avere una origine immunologica

(con meccanismo IgE o non IgE mediato) o essere secondarie a rilascio diretto di istamina (reazioni anafilattoidi). Anche se le reazioni IgE dipendenti determinano più frequentemente collasso cardiovascolare e broncospasmo mentre le reazioni non IgE mediate determinano più frequentemente sintomi cutanei, non esistono parametri specifici che permettano di differenziare clinicamente le due forme. Inoltre nel caso si verifichi una reazione avversa nel periodo perioperatorio per il medico non sempre è agevole distinguere

¹ UOC Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Ancona; ² Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS, Policlinico San Matteo, Pavia; ³ Clinica Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università di Parma; ⁴ Dipartimento di Pediatria, Università di Verona; ⁵ UO Allergologia, Dipartimento di Pediatria, Università di Messina; ⁶ UOC Pediatria, Nuovo Ospedale San Giuseppe, Empoli

La Commissione ha realizzato, sulle Allergie Perioperatorie, un Supplemento della Rivista *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, vol. 24, No 3, July-September 2011 consultabile tramite password dai soci SIAIP sul sito www.siaip.it

tra reazioni da ipersensibilità, reazioni da iperdosaggio ed effetti collaterali di uno o più farmaci.

Si tratta quindi di una diagnostica spesso difficile, per la quale è necessaria una stretta collaborazione tra anestesista ed allergologo; tuttavia, la sua importanza è fondamentale, non solo perché nel paziente che presenta una reazione allergica perioperatoria aumenta il rischio di eventi avversi legati all'anestesia, ma anche perché si tratta di reazioni spesso gravi, in grado di mettere a rischio la vita del bambino.

Tutti i soggetti con anamnesi di reazioni perioperatorie di sospetta natura allergica andrebbero inviati alla consulenza dell'allergologo, al fine di eseguire una precisa diagnosi e di stabilire le corrette norme di comportamento da mettere in atto nel caso di una successiva anestesia.

Epidemiologia

Nonostante il crescente aumento della frequenza delle reazioni allergiche perioperatorie, probabilmente causato dall'aumento delle procedure chirurgiche eseguite in anestesia e della crescente complessità dei farmaci utilizzati, mancano a tutt'oggi precisi dati epidemiologici.

I dati di prevalenza di tutte le reazioni di *ipersensibilità* che avvengono nel periodo perioperatorio attualmente disponibili sono ricavati da studi condotti in Francia, Australia, Nuova Zelanda, Regno Unito, Thailandia, Spagna e Norvegia e derivano o da un'attività sistematica sia clinica che di laboratorio nei confronti delle reazioni di ipersensibilità, o sono il risultato di un'analisi delle banche dati sugli eventi avversi da farmaci. La prevalenza stimata delle reazioni di ipersensibilità immediata varia tra 1 su 5.000 e 1 su 13.000 anestesie in Australia, è di 1 su 5000 in Thailandia, 1 su 4600 in Francia, 1 su 1250-5000 in Nuova Zelanda, e 1 su 3500 in Inghilterra¹⁻⁵. La prevalenza delle reazioni immuno-mediate sembra invece variare da 1 su 10.000 a 1 su 20.000 in Australia⁶, 1 su 13.000 in Francia⁷, 1 su 10.263 in Spagna⁸, 1 su 5500 in Thailandia⁵ e da 1 su 1700 a 1 su 20.000 in Norvegia⁹.

Per quanto riguarda invece *l'anafilassi perioperatoria*, la maggior parte dei dati provengono da Francia, Australia, Regno Unito e Nuova Zelanda. Sebbene si tratti di eventi complessivamente rari [1:10-20.000 anestesie generali, 1:6.500 nel caso di anestesie con uso di miorelassanti (Neuro Muscular Blocking Agents, NMBA)], si tratta spesso di reazioni severe,

gravate da una elevata mortalità (3-9%) e da importanti sequele, soprattutto se non adeguatamente trattate¹⁰. Non è invece noto il tasso complessivo di morbidità, che riguarda principalmente l'ipossia cerebrale dopo una rianimazione inefficace.

L'incidenza di anafilassi perioperatoria può variare a seconda del grado di esposizione ambientale della popolazione per sostanze a rischio; in Norvegia la frequenza di tale patologia dovuta ai NMBA è infatti diminuita da quando è stato ritirato dal mercato nel 2007 uno sciroppo per la tosse contenente folcodina (un analogo della morfina) in grado di sensibilizzare la popolazione. Qualsiasi farmaco contenente folcodina era già stato ritirato dal mercato in Svezia nel 1989, quando erano state pubblicate nuove linee guida per il trattamento della tosse. Il confronto dei dati epidemiologici tra i due Paesi ha mostrato che le reazioni anafilattiche ai NMBA erano oltre sei volte più comuni nella popolazione norvegese rispetto a quella svedese¹¹.

L'incidenza di anafilassi al lattice, drammaticamente aumentata ovunque in Europa negli ultimi due decenni nei pazienti ad alto rischio (e.g. operatori sanitari o pazienti plurioperati), negli ultimi anni è in progressiva diminuzione, a causa verosimilmente della efficacia delle misure di prevenzione primaria (interventi in ambiente *latex free*).

L'incidenza di anafilassi da coloranti e da clorexidina è attualmente in aumento, mentre le reazioni anafilattiche ai colloidali sono rimaste relativamente stabili (intorno al 4%)⁹.

Le reazioni allergiche ad anestetici locali, nonostante il loro frequente uso, risultano a tutt'oggi piuttosto rare, rappresentando meno dell'1% delle possibili reazioni avverse a questi farmaci; la maggioranza di esse è causata dalla accidentale iniezione intravascolare, che provoca effetti tossici sia a carico del sistema cardiovascolare sia del sistema nervoso centrale¹².

Le reazioni allergiche agli oppioidi sono poco comuni, mentre la prevalenza delle reazioni allergiche ai corticosteroidi varia dal 0,5% al 5%¹³; non sono finora state riportate in letteratura anafilassi da anestetici inalatori¹⁴.

Ci sono poche informazioni riguardo alla epidemiologia delle reazioni anafilattiche perioperatorie nei bambini. Uno studio di 12 anni effettuato in un centro pediatrico francese ha segnalato 68 casi di bambini che hanno presentato anafilassi durante un'anestesia generale¹⁵. Dopo un bilancio allergologico completo (con test cutanei e dosaggio di IgE specifiche), è stato

dimostrato un meccanismo IgE-mediato in 51 pazienti; in 31 casi (60,8%) il quadro clinico era causato da NMBA, in 14 casi da lattice (27%), in 7 casi da colloidali (14%), in 5 casi da oppiacei (9%), e in 6 casi da ipnotici (12%). Il vecuronio è risultato il NMBA in causa nella maggior parte delle reazioni. In 23 dei 31 bambini è stata dimostrata una cross-reattività tra NMBA, in particolare tra vecuronio, atracurio e pancuronio. La frequenza di anafilassi IgE-mediata è stata di 1 su 2100 operazioni; questa frequenza è superiore a quella osservata nella popolazione generale, probabilmente perché la popolazione dello studio comprendeva molti bambini affetti da malformazioni congenite, causa di *bias* nel reclutamento. Inoltre la percentuale di bambini atopici che hanno partecipato allo studio (46%) è stata superiore a quella riportata in altri studi e nella popolazione generale.

Tab. I. Principali agenti eziologici che possono causare reazioni allergiche in sala operatoria.

Farmaci	Esempi
Ipnocici	Etomidate Midazolam Propofol Thiopental
Opioidi	Alfentanil Fentanyl Morfina Remifentanil Sulfentanil
FANS	Aspirina
Anestetici Locali	Buvicaina Lidocaina Mepivacaina Ropivacaina
Colloidi	Gelatina Amido idrossietilico Destrano 40/70
Aprotinina	
Coloranti	Isosulfano Blue patent Blu di metilene
Prodotti di contrasto iodati	Iomeron Visipaque Telebrix
Antisettici	Clorexidina Iodopovidone
Agenti sterilizzanti	Ossido di etilene Formaldeide
Corticosteroidi	
Anticoagulanti	Protamina Eparina

I principali **agenti eziologici** responsabili delle reazioni sono diversi e variano nei diversi Paesi europei (Tab. I) ¹⁶. Nel registro francese delle anafilassi insorte durante l'anestesia generale, che contiene i dati raccolti tra gennaio 1999 e dicembre 2000, sono riportati 789 casi di reazioni anafilattiche, per la maggior parte (66%) IgE-mediate, causate in primo luogo da NMBA, seguiti dal lattice e dagli antibiotici, in particolare beta-lattamici. In uno studio norvegese, invece, sebbene gli NMBA siano risultati gli agenti più comunemente coinvolti in reazioni anafilattiche, il lattice risulta implicato in pochi casi e in un terzo dei casi l'agente causale rimane non identificato ⁹, mentre in uno studio condotto in Spagna, gli antibiotici erano i principali agenti coinvolti, seguiti dai NMBA ¹⁷.

I fattori di rischio

Non sono da considerare pazienti a rischio di allergie perioperatorie i pazienti allergici a farmaci o a sostanze diverse da quelle che verranno somministrate durante l'anestesia. Non è indicata l'esecuzione di test di screening preventivi per anestetici o per altri prodotti da usare nel corso dell'anestesia, per la scarsa predittività sia positiva che negativa dei test allergologici eseguiti per tali finalità.

Esistono in letteratura alcune segnalazioni che evidenziano che i soggetti atopici sono a maggior rischio di presentare reazioni allergiche a lattice, propofol, ketamina, mentre rimane incerto se l'atopia possa rappresentare un fattore di rischio per reazioni allergiche a NMBA. Inoltre è stato ipotizzato che lo stato atopico possa favorire il rilascio non-specifico di istamina durante la somministrazione di agenti a nota attività istamino-liberatrice ¹⁵.

Tuttavia tali dati non sono conclusivi, per cui sono da considerare soggetti a rischio, e quindi meritevoli di una valutazione allergologica specialistica, solo i pazienti appartenenti alle seguenti categorie ¹⁸:

- pazienti con allergia dimostrata ad uno dei prodotti che potrebbero essere usati nel corso dell'anestesia (ad esempio anestetici, NMBA, lattice, gelatina, antibiotici, ecc);
- pazienti che hanno presentato una reazione clinica inspiegabile (ad esempio broncospasmo, ipotensione, edema) durante anestesi precedenti;
- pazienti a rischio per allergia a lattice, quali soggetti multioperati, sottoposti a frequenti cateterizzazioni, o allergici a particolari alimenti (ad esempio

kiwi, avocado, banana, castagna) per la possibile sensibilizzazione crociata con il lattice (*latex fruit syndrome*).

Gli agenti eziologici

Si stima che le reazioni di ipersensibilità durante l'anestesia siano da ricondurre a reazioni di tipo IgE mediato solo in poco più della metà dei casi ¹⁸.

I NMBA sono farmaci strutturalmente correlati alla acetilcolina, contenenti gruppi di ammonio quaternario che rappresentano i principali determinanti allergenici. Possono causare reazioni IgE mediate anche nel corso della prima anestesia. Una possibile spiegazione di questo fenomeno potrebbe essere una precedente sensibilizzazione da parte di altri composti contenenti ioni di ammonio quaternario, come lo sono detersivi, cosmetici, colliri, antisettici, conservanti alimentari. Oltre che attraverso un meccanismo IgE mediato, i miorellassanti (soprattutto il mivacurio e atracurio) possono scatenare reazioni di ipersensibilità per stimolazione diretta dei mastociti, con possibili reazioni cliniche definite in passato come anafilattoidi. Gli antibiotici di qualsiasi classe possono causare reazioni IgE-mediate: sono i beta-lattamici quelli maggiormente utilizzati dall'anestesista e quindi quelli principalmente implicati.

La vancomicina è nota per determinare due differenti tipi di reazione; una IgE-mediata con orticaria, angioedema, dispnea, ipotensione e una da istamina liberazione aspecifica, con importante rash cutaneo, in particolare se l'antibiotico è iniettato velocemente (*red man syndrome*).

Il lattice può causare severe reazioni allergiche perioperatorie di tipo immediato; sono molte le sostanze contenenti lattice usate durante un intervento chirurgico. Anche gli oppioidi possono in rari casi determinare reazioni di ipersensibilità perioperatorie, per la maggior parte di entità lieve, caratterizzate da prurito, orticaria, ipotensione; nella maggioranza dei casi queste reazioni sono legate alle proprietà istamino liberatrici di questi farmaci, in particolare della morfina. Le reazioni IgE mediate sono rare, ma vanno comunque investigate con i test cutanei e la ricerca delle IgE specifiche seriche ¹⁹.

I colloidali (albumina, destrano, gelatina, amido idrosietilico) sono dei "plasma expanders" utilizzati per ripristinare, in caso di deficit, il volume intravascolare in corso di interventi in anestesia. Questi composti, in

particolare gelatine e destrano, possono determinare reazioni anafilattiche sia IgE mediate, sia legate alla azione istamino liberatrice diretta.

Gli anestetici locali si distinguono in esteri e amidi: pur essendo state descritte reazioni anafilattiche con entrambi le classi, gli esteri, per la loro struttura chimica (possiedono un anello dell'acido benzoico che quando viene degradato forma un metabolita allergizzante, l'acido para-amino benzoico) determinano più facilmente reazioni allergiche rispetto alle amidi. L'allergia ad anestetici locali può anche essere secondaria alla presenza dei parabeni, utilizzati come conservanti nelle preparazioni commerciali.

Gli antiinfiammatori non steroidei (FANS) possono causare delle reazioni tramite l'inibizione della ciclo-ossigenasi con conseguente reazione non IgE-mediata ²⁰. Possono venire somministrati sia come pre-medicazione, sia durante la chirurgia o anche alla fine dell'intervento.

L'anestesista: un ruolo essenziale

La collaborazione tra allergologo ed anestesista assume un ruolo fondamentale per la prevenzione, la diagnostica e la terapia delle reazioni allergiche perioperatorie. Nell'ambito delle allergie perioperatorie, l'anestesista è tenuto ad assolvere ad alcune importanti mansioni.

Stabilire il protocollo di azione – L'esecuzione di un'attenta anamnesi preoperatoria consente l'identificazione dei soggetti a rischio di reazioni allergiche perioperatorie. I pazienti a rischio, in cui l'intervento è differibile, vanno indirizzati dall'allergologo, prima dell'operazione. Se, invece, l'intervento non è differibile, è essenziale ottenere dal paziente la documentazione anestesilogica, che riporti il tipo di anestesia praticata, le sostanze somministrate durante l'intero periodo perioperatorio, il tipo di reazione. La disponibilità di tali informazioni risulta preziosa, potendo consentire l'utilizzo di farmaci alternativi e protocolli di comportamento diversi da quelli usati in precedenza.

In mancanza di tali informazioni devono essere sempre adottate dall'anestesista alcune importanti precauzioni generali: predisporre l'ambiente *latex free*, preferire l'anestesia locale alla generale, usare meno farmaci possibile (evitando ove indicato i NMBA), iniettare i farmaci per via endovenosa separatamente e lentamente, essere preparati ad affrontare eventuali reazioni avverse ¹⁸. Va inoltre considerata l'opportuni-

tà di eseguire una premedicazione, un'ora prima della somministrazione dei farmaci, con antistaminici (clorfeniramina 5 mg IM) e/o cortisonici (e.g. prednisone 1 mg/kg per os), anche se esistono dati contrastanti sulla reale efficacia preventiva di tale trattamento.

Riconoscere tipo e gravità della reazione allergica – I segni e i sintomi della anafilassi perioperatoria differiscono dalla anafilassi non associata all'anestesia: nel paziente sottoposto ad anestesia generale, infatti, non possono essere presenti né i sintomi prodromici (ad esempio malessere, prurito, vertigini), né la dispnea. Inoltre i segni cutanei possono essere difficili da notare (il corpo del paziente è, infatti, spesso coperto da teli) e segni come ipotensione e aumento della resistenza delle vie aeree, pur essendo frequentemente presenti, possono facilmente essere confusi con gli effetti collaterali di uno o più farmaci ²¹.

Per tali ragioni è essenziale che l'anestesista vigili sempre il paziente con grande attenzione, per poter cogliere i primi segni clinici della anafilassi e per poter attuare prontamente le necessarie misure terapeutiche; nella pratica clinica accade purtroppo frequentemente che la reazione anafilattica che insorge nel periodo perioperatorio venga diagnosticata quando è ormai in uno stadio avanzato.

I diversi gradi di severità delle reazioni di ipersensibilità immediate nel periodo perioperatorio sono indicati in Tabella II ²². Nel caso di reazioni severe (gradi III e IV) le manifestazioni iniziali più frequenti sono rappresentate dalle desaturazioni e dalla difficoltà alla inflazione polmonare, dovute alla presenza di broncospasmo; il collasso cardiovascolare e l'arresto cardiaco rappresentano spesso gli unici segni della anafilassi perioperatoria ²³. Spesso si tratta di reazioni severe (88% di grado II o superiore) e pericolose per la vita ¹⁷. I sintomi cutanei sono più frequenti nel caso di reazioni anafilattoidi, mentre nelle forme di anafilassi IgE mediata prevalgono i sintomi cardiovascolari e respiratori.

Eseguire l'opportuna terapia – Nel caso di reazione anafilattica l'adrenalina rappresenta il primo farmaco da somministrare, al dosaggio di 0,01 mg/kg per via endovenosa o intramuscolare: possono rendersi necessarie più dosi. Altre importanti misure da attuare immediatamente sono la rimozione di ogni possibile agente causale (colloidi, lattice, clorexidina), il mantenimento dell'anestesia ove possibile con anestetici inalatori, la somministrazione di ossigeno, l'ampliamento del volume intravascolare con soluzione fisiologica o Ringer lattato (20 ml/kg). Nel caso il paziente non sia già in ventilazione meccanica, è necessario attuare prontamente le necessarie manovre di rianimazione e a volte è anche necessario procedere alla intubazione.

Altre successive misure terapeutiche frequentemente necessarie sono rappresentate dalla somministrazione endovenosa di clorfeniramina e/o di idrocortisone (in particolare nelle reazioni meno gravi, dove prevalgono i sintomi cutanei) o di dopamina qualora la pressione non ritorni a livelli soddisfacenti dopo l'infusione di adrenalina. La somministrazione di salbutamolo per via inalatoria o endovenosa, si rende necessaria in caso di broncospasmo.

Registrare il tempo di insorgenza della reazione – La registrazione del tempo di insorgenza della reazione dopo la somministrazione di una determinata sostanza rappresenta un ausilio diagnostico molto importante per l'allergologo: tale tempistica deve essere accuratamente notata e registrata dall'anestesista. Le manifestazioni allergiche a farmaci somministrati endovena si verificano entro pochi minuti dalla somministrazione e causano prevalentemente collasso cardiovascolare ²⁴. Tali reazioni per lo più avvengono durante l'induzione dell'anestesia e riguardano principalmente antibiotici, NMBA, oppiacei, anestetici endovenosi. Quando si tratta, invece, di allergia a lattice, l'assorbimento dell'allergene dei guanti attraverso la cute lesa o le mucose avviene lentamente, per cui i sintomi clinici in genere non si verificano prima di 30 minuti dal contat-

Tab. II. Severità delle reazioni perioperatorie di ipersensibilità immediata (da Mertes et al., 2002 ³, mod.)

Livello di gravità	Segni e sintomi
I	Manifestazioni cutanee generalizzate : eritema, orticaria, angioedema
II	Manifestazioni obiettivabili ma non pericolose per la vita: manifestazioni cutanee, ipotensione, tachicardia, sintomi respiratori (fosse, aumento delle resistenze respiratorie)
III	Manifestazioni pericolose per la vita: collasso, tachicardia o bradicardia, aritmie, ritmo di galoppo
IV	Arresto cardiaco o respiratorio

to con l'allergene e quindi insorgono durante la fase di mantenimento dell'anestesia.

Analogo comportamento assumono l'infusione di gelatina o di colloidali, mentre le reazioni a clorexidina avvengono entro 10-15 minuti se l'assorbimento è mucoso, più tardivamente nel caso di assorbimento attraverso la cute: in alcuni casi tuttavia (ad esempio per iniezione in circolo in seguito a inserzione di catetere centrale) la reazione a tale sostanza può essere immediata ²⁵.

Eseguire i dosaggi della triptasi – Un altro importante compito dell'anestesista riguarda il dosaggio della triptasi serica nel caso si verifichi una sospetta reazione anafilattica perioperatoria. La triptasi è un enzima presente in due distinte isoforme; la α -triptasi (secreta dai mastociti e responsabile dei valori serici basali) e la β -triptasi (secreta dai mastociti stimolati): le due molecole possiedono analogia di sequenza per circa il 90% della loro struttura. La triptasi si eleva nel siero rapidamente dopo una reazione anafilattica, raggiungendo il picco entro un'ora, per poi diminuire entro 6-8 ore; il valore predittivo positivo dell'aumento della triptasi serica è alto (circa il 93%). Non discrimina tra reazioni anafilattiche e anafilattoidi ¹⁷, tuttavia il valore di triptasi si innalza meno in caso di reazioni non immunologiche, rispetto alla degranolazione mastocitaria per causa immunologica ¹⁹. È consigliabile eseguire tale dosaggio immediatamente dopo la risoluzione della reazione, dopo un'ora e dopo 24 ore ²⁶. Quest'ultimo dosaggio serve per ottenere il livello basale; talvolta, infatti, in caso di anafilassi bifasica o protratta, mastocitosi o neoplasie ematologiche la triptasi serica può risultare persistentemente elevata. I dosaggi della metilistamina urinaria e dell'istamina plasmatica, per la breve emivita serica, non sono più usati nella pratica clinica.

Informare e consigliare i genitori – È infine sempre necessario che l'anestesista, alla fine dell'intervento, metta al corrente i genitori del bambino su tipo e gravità della reazione presentata e consigli l'esecuzione della diagnostica allergologica specifica ove indicato.

La diagnostica allergologica

Il momento migliore per l'esecuzione degli accertamenti allergologici per sostanze utilizzate nel periodo perioperatorio è tra 6 settimane e 3-6 mesi dalla reazione; al di fuori di tale intervallo temporale è alto il rischio di false negatività.

Nel caso di storia clinica evocativa di reazione allergica perioperatoria con esami allergologici negativi, ma non eseguiti all'interno di tale periodo di tempo, è utile la loro ripetizione dopo 3 settimane circa dall'eventuale test di provocazione specifico per il farmaco o i farmaci sospettati ¹⁸. La diagnostica allergologica si basa sui punti di seguito specificati.

Anamnesi – Rappresenta il momento fondamentale della diagnostica. È sempre necessario richiedere il protocollo anestesilogico adottato, che deve riportare tutte le sostanze utilizzate durante l'anestesia, la descrizione del tipo di sintomatologia presentata dal paziente e dei tempi di insorgenza, i dosaggi serici della triptasi nei tempi consigliati. La disponibilità di tali informazioni è di grande importanza per l'allergologo, in quanto nella maggior parte dei casi permette di farsi un'idea del tipo di reazione verificatasi (allergica o non allergica) e del probabile agente eziologico. Questo consente di stabilire l'iter diagnostico specifico, che varia a seconda del prodotto sospetto (Fig. 1) ²⁵.

Purtroppo nella pratica clinica avere tutte le informazioni sopra specificate è raramente possibile; per tale motivo si rende spesso necessario testare tutte le sostanze somministrate durante l'intervento. Nei casi in cui manchino sufficienti informazioni anche riguardo al tipo di farmaci somministrati, occorre prestare particolare attenzione ai composti che statisticamente risultano più frequentemente in causa (ad esempio NMBA, lattice, antibiotici).

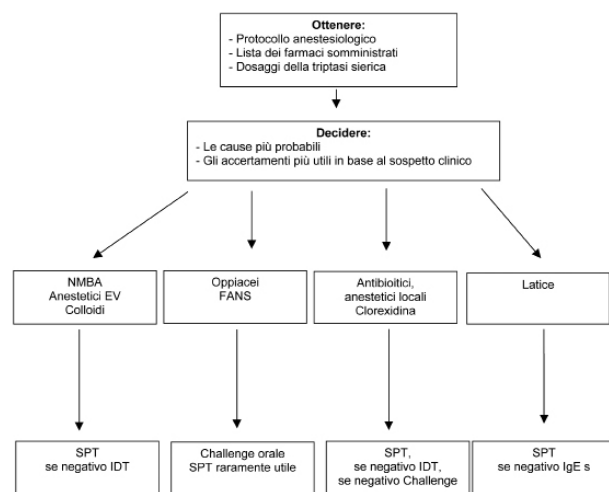


Fig 1 . Allergie perioperatorie: accertamenti allergologici da eseguire in base al sospetto clinico (da Ewan et al., 2009 ²⁵, mod.)

Tab. III. Concentrazioni non irritative per prick test e intradermoreazioni (da Mertes et al. 2005¹⁸, mod.).

Farmaco	Prick test		Intradermoreazioni	
	Diluizione	CM (mg/ml)	Diluizione	CM (mcg/ml)
Ipnotici				
Etomidate	ND	2	1/10	200
Midazolam	ND	5	1/10	500
Propofol	ND	10	1/10	1000
Thiopental	ND	25	1/10	2500
Opioidi				
Alfentanyl	ND	0,5	1/10	50
Fentanyl	ND	0,05	1/10	5
Morfina	1/10	1	1/1000	10
Remifentanyl	ND	0,05	1/10	5
Sulfentanyl	ND	0,005	1/10	0.5
Anestetici locali				
Buvicaina	ND	2.5	1/10	250
Lidocaina	ND	10	1/10	1000
Mepivacaina	ND	10	1/10	1000
Ropivacaina	ND	2	1/10	200
Colloidi				
Gelatina	ND	-	ND	-
Amido idrossietilico	ND	-	-	-
Destrano 40/70	ND	6-10	1/100	600-1000
Aprotinina	ND	10.000 UI/ml	1/100	100 UI/ml
Coloranti				
Isosulfano	ND	10	1/10	1000
Blue Patent	ND	25	1/10	2500
Blu di metilene	ND	10	1/100	100
Mezzi di contrasto	ND	300	1/10	30000
Clorexidina	ND	2%	1/100.000	0.0002%
Miorilassanti				
Atracurio	1/10	1	1/1000	10
Cisatracurio	ND	2	1/100	20
Mivacurio	1/10	0.2	1/1000	2
Pancuronio	ND	2	1/10	200
Rocuronio	ND	10	1/100	100
Suxametonio	1/5	10	1/500	100
Vecuronio	ND	4	1/10	400

ND = Non Diluito. CM = Concentrazione Massima

IgE specifiche seriche – La determinazione delle IgE specifiche nel siero, eseguita con metodica ImmunoCAP, è possibile solo per alcune sostanze: succinilcolina, gelatina, alcuni antibiotici (penicillina, amoxicillina, ampicillina, cefaclor), clorexidina, morfina, lattice. Rispetto ai test *in vitro*, l'esecuzione dei test cutanei è sempre preferibile, per la possibilità di testare un *range* di composti molto superiore e per l'immediata disponibilità del risultato: la determinazione delle IgE specifiche seriche inoltre, pur presentando per molti farmaci perioperatori una buona specificità, spesso ha una bassa sensibilità (30-60% per succinilcolina, 50-75% per penicillina)²⁷. La determinazione delle IgE specifiche va comunque sempre eseguita come

secondo *step*, risultando quindi integrativa, ma non sostitutiva dei test cutanei.

Recentemente sono state introdotte nuove metodiche (ImmunoCAP Allergen c 260 e c 261) particolarmente adatte ad evidenziare IgE specifiche verso morfina, folcodina e NMBA, in particolare per il rocuronio: in uno studio è stata riportata una sensibilità diagnostica per tale farmaco dell'88% e una specificità del 100%¹⁹. L'utilità pratica di tali metodiche richiede tuttavia ulteriori validazioni scientifiche.

Il dosaggio delle IgE specifiche assume un ruolo importante nella diagnostica della allergia al lattice: è possibile dosare sia l'allergene specifico che i diversi epitopi utilizzando la tecnica del DNA ricombinante;

l'utilizzo di tale metodica permette di discriminare tra allergeni maggiori e minori. Tale differenziazione è importante, in quanto la positività del solo determinante minore *Hev b 8* non comporta il rischio di anafilassi, mentre al contrario tale rischio è presente in caso di positività per i determinanti maggiori, quali *Hev b 1*, *Hev b 3*, *Hev b 5*, *Hev b 6*, *Hev b 12* ²⁸.

Test cutanei – Sono rappresentati fondamentalmente dagli "skin prick test" (SPT) e dalle intradermoreazioni (IDT). Non sempre la presenza di una positività del test cutaneo significa presenza di IgE specifiche per il prodotto testato, in quanto tale positività potrebbe essere legata ad un meccanismo irritativo dovuto alla elevata concentrazione oppure alla azione istamino-liberatrice aspecifica sui mastociti cutanei. Importante è quindi individuare per i farmaci le concentrazioni che non siano né troppo elevate (per evitare di avere dei test falsamente positivi) né troppo basse (per evitare di avere dei test falsamente negativi). Sono state quindi proposte, per vari farmaci usati durante il periodo peri-operatorio, le concentrazioni ottimali da utilizzare, anche se per alcune di esse non sempre è presente un accordo unanime (Tab. III) ²⁷.

I test intradermici si eseguono somministrando 0.03 ml di allergene, determinando un pomfo di diametro medio pari a 3 mm e verificando l'aumento (il test è positivo in caso di aumento ≥ 3 mm) del diametro medio del pomfo iniziale rispetto a quello misurato dopo 15-20 minuti e la presenza anche di eritema ²⁹. In pratica occorre che il pomfo raggiunga un diametro doppio rispetto a quello del pomfo iniziale.

Nel caso di una reazione ad un NMBA e nel caso i test cutanei risultassero positivi è necessario testare anche gli altri NMBA in commercio, sempre tramite SPT e IDT, con lo scopo di verificare la presenza o meno di una eventuale cross-reazione. Una eventuale cutinegatività per uno dei NMBA testati può permetterne l'uso nel caso fosse utile l'utilizzo in corso di un successivo intervento.

L'utilità dei test cutanei (SPT e IDT) per gli anestetici locali è tuttora oggetto di discussione: la loro esecuzione è attualmente ritenuta accettabile come approccio diagnostico iniziale nel *work up* diagnostico, ma poi bisogna procedere al test di tolleranza specifico, da eseguirsi per via sottocutanea ³⁰.

Il lattice andrebbe sempre testato in caso di reazione perioperatoria, tramite SPT con estratto commerciale, seguito, in caso di negatività, dal dosaggio delle IgE specifiche seriche e da eventuale test di provocazione in caso di persistente dubbio diagnostico.

Test di provocazione – Le indicazioni per eseguire un test di provocazione possono essere schematizzate nel modo seguente: storia clinica di dubbia interpretazione o non accompagnata dalla positività dei test effettuati, esclusione di cross reattività tra composti strutturalmente omologhi, test cutanei non validati per il farmaco da testare ³¹.

Le controindicazioni al test di provocazione sono costituite da una pregressa grave reazione a farmaci (ad esempio necrosi tossica epidermica, sindrome di Stevens-Johnson, vasculite sistemica), infezione acuta in atto, asma non controllato, presenza di una importante malattia di base (ad esempio insufficienza cardiaca, insufficienza epatica, insufficienza renale, immunodeficienze, neoplasie).

Conclusioni

L'esecuzione di una specifica diagnostica allergologica è essenziale in tutti i bambini che hanno presentato reazioni perioperatorie di sospetta natura allergica. L'accertamento del tipo di sostanza causale è importante non solo per evitare successive e a volte gravi reazioni in corso di nuovi interventi, ma anche per non evitare inutilmente al bambino la somministrazione di farmaci che possono essere importanti per affrontare patologie future.

In ogni Ospedale dovrebbe essere istituito un percorso stabilito per la diagnostica delle reazioni allergiche perioperatorie ed identificate specifiche figure di riferimento per la gestione di tali patologie, sia tra gli anestesisti sia tra gli allergologi.

Le difficoltà legate alla esecuzione di questo tipo di diagnostica allergologica rende sempre opportuno inviare il paziente ad un centro con personale di provata esperienza in merito alla gestione di questo tipo di patologia.

Bibliografia

- 1 Laxenaire MC. *What is the real risk of drug hypersensitivity in anesthesia? Incidence. Clinical aspects. Morbidity-mortality. Substances responsible.* Ann Fr Anesth Reanim 2002;21(Suppl 1):38s-54s.
- 2 Fisher MM, Baldo BA. *The incidence and clinical features of anaphylactic reactions during anesthesia in Australia.* Ann Fr Anesth Reanim 1993;12:97-104.
- 3 Mertes PM, Laxenaire MC. *Allergic reactions occurring during anaesthesia.* Eur J Anaesthesiol 2002;19:240-62.

- 4 Watkins J. *Adverse anaesthetic reactions. An update from a proposed national reporting and advisory service.* *Anaesthesia* 1985;40:797-800.
- 5 Thienthong S, Hintong T, Pulnitiporn A. *The Thai Anesthesia Incidents Study (THAI Study) of perioperative allergic reactions.* *J Med Assoc Thai* 2005;88(Suppl 7):S128-133.
- 6 Whittington T, Fisher MM. *Anaphylactic and anaphylactoid reactions.* *Clinical Anaesthesiology.* *Br Clin Anaesthesiol* 1998;12:301-23.
- 7 Laxenaire MC. *Epidémiologie des réactions anaphylactoïdes peranesthésiques. Quatrième enquête multicentrique (juillet 1994-décembre 1996).* *Ann Fr Anesth Reanim* 1999;18:796-809.
- 8 Escolano F, Valero A, Huguet J, et al.; Grupo de estudio de anafilaxia perioperatoria en Cataluña. *Prospective epidemiologic study of perioperative anaphylactoid reactions occurring in Catalonia (1996-7).* *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2002;49:286-93.
- 9 Harboe T, Guttormsen AB, Irgens A, et al. *Anaphylaxis during anesthesia in Norway: a 6-year single-center follow-up study.* *Anesthesiology* 2005;102:897-903.
- 10 Fisher MM, More DG. *The epidemiology and clinical features of anaphylactic reactions in anaesthesia.* *Anaesth Intensive Care* 1981;9:226-34.
- 11 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;39:325-44.
- 12 McClimon B, Rank M, Li J. *The predictive value of skin testing in the diagnosis of local anesthetic allergy.* *Allergy Asthma Proc* 2011;32:95-8.
- 13 Venturini M, Lobera T, Del Pozzo MD, et al. *Immediate hypersensitivity to corticosteroids.* *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:51-6.
- 14 Mertes PM, Laxenaire MC. *Allergy and anaphylaxis in anaesthesia.* *Minerva Anesthesiol* 2004;70:285-91.
- 15 Karila C, Brunet-Langot D, Labbez F, et al. *Anaphylaxis during anesthesia: results of a 12-year survey at a French pediatric center.* *Allergy* 2005;60:828-34.
- 16 Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F. *Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoïdes Paranesthésiques: Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000.* *Anesthesiology* 2003;99:536-45.
- 17 Lobera T, Audicana MT, Pozo MD, et al. *Study of hypersensitivity reactions and anaphylaxis during anesthesia in Spain.* *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:350-16.
- 18 Mertes PM, Laxenaire MC, Lienhart A, et al. *Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: guidelines for clinical practice.* *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005;15:91-101.
- 19 Ebo DG, Fisher MM, Hagendorens MM, et al. *Anaphylaxis during anaesthesia: diagnostic approach.* *Allergy* 2007;62:471-87.
- 20 Nizankwska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, et al. *EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity.* *Allergy* 2007;62:1111-8.
- 21 Mertes PM, Laxenaire MC. *Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France. Seventh epidemiologic survey (January 2001 - December 2002).* *Ann Fr Anesth Reanim* 2004;23:1133-43.
- 22 Mertes P, Aimone-Gastin I, Guèant-Rodriguez RM, et al. *Hypersensitivity reactions to neuromuscular blocking agents.* *Curr Pharmaceutical Design* 2008;14:2809-25.
- 23 Kroigaard M, Garvey LH, Gillberg L, et al. *Scandinavian Clinical Practice Guidelines on the diagnosis, management and follow up of anaphylaxis during anesthesia.* *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:655-70.
- 24 Clark AT, Ewan PW. *The prevention and management of anaphylaxis in children.* *Curr Paediatr* 2002;12:370-5.
- 25 Ewan PW, Dugue P, Mirakian R, et al. *BSACI guidelines for the investigation of suspected anaphylaxis during general anesthesia.* *Clin Exp Allergy* 2009;40:15-31.
- 26 Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, et al. *BSACI guidelines for the management of drug allergy.* *Clin Exp Allergy* 2009;39:43-61.
- 27 Bernardini R, Cardinale F, Franceschini F, et al. *Allergie perioperatorie.* Bologna: Ed Editeam 2009, pp. 89-94.
- 28 Quercia O, Stefanini GF, Scardovi A, et al. *Patients monosensitized to Hv b8 (hevea brasiliensis latex profilin) may safely undergo major surgery in a normal (non latex- safe) environment.* *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009;41:112-6.
- 29 Brockow K, Romano A, Blanca M, et al. *General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity.* *Allergy* 2002;57:45-51.
- 30 Thyssen JP, Menne T, Elberling G, et al. *Hypersensitivity to local anaesthetics- update and proposal of evaluation algorithm.* *Contact Dermatitis* 2008;59:69-78.
- 31 Aberer W, Bircher A, Romano A, et al. *Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations.* *Allergy* 2003;58:854-63.