

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia,

Genetica e Scienze Materno-Infantili (DINOIMI)

SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN PEDIATRIA



Tesi di Specializzazione:

“ Epidemiologia e gestione dell’anafilassi in Pronto Soccorso nel Centro Hub e nei Centri Spoke del Gaslini Diffuso”

Medico in formazione specialistica
Dott.ssa Valentina Nosratian

Relatori
Prof.re Mohamad Maghnie
Prof.ssa Maria Angela Tosca

Correlatore
Dott.ssa Roberta Olcese

Indice:

Abstract	3
Introduzione	5
Epidemiologia della anafilassi.....	5
Fisiopatologia della anafilassi	6
Eziologia e fattori predisponenti della anafilassi	8
Manifestazioni cliniche della anafilassi.....	11
Criteri diagnostici della anafilassi	13
Gravità delle reazioni allergiche e anafilassi	15
Diagnosi di laboratorio e ruolo della triptasi nell’anafilassi.....	19
Diagnosi differenziale della anafilassi e della ipertriptasemia.....	22
Gestione terapeutica	27
Monitoraggio e dimissione del paziente.....	33
Indicazioni per la prescrizione di adrenalina autoiniettabile.....	34
Educazione e training sull’utilizzo del dispositivo autoiniettabile dei pazienti e delle famiglie.....	35
Nuove frontiere farmacologiche.....	36
Obiettivi	36
Materiali e Metodi	37
Disegno dello studio e Centri partecipanti	37
Criteri di inclusione e di esclusione	39
Raccolta dei dati	39

Risultati	40
Discussione	56
Conclusioni	60
Bibliografia	62
Ringraziamenti	72

Abstract

Introduzione L'anafilassi è un'emergenza clinica che tutti i professionisti sanitari devono essere in grado di riconoscere e gestire. L'anafilassi è una reazione potenzialmente letale caratterizzata dall'insorgenza rapida di sintomi che coinvolgono diversi organi ed apparati e richiede un intervento medico immediato. Gli allergeni più comuni che scatenano reazioni anafilattiche sono alimenti, farmaci e veleno di imenotteri. La prevalenza delle diverse cause di anafilassi è dipendente dall'età e varia nelle diverse regioni geografiche. I sintomi della anafilassi possono coinvolgere cute e mucose, l'apparato respiratorio, l'apparato gastrointestinale e l'apparato cardiocircolatorio. La diagnosi di anafilassi è sostanzialmente clinica, basata sull'anamnesi che dimostra la comparsa di sintomi tipici a seguito di una recente esposizione ad un allergene causale, tuttavia, in fase acuta, l'esame di laboratorio maggiormente utilizzato è il dosaggio plasmatico della triptasi. I livelli di triptasi in acuto sono più elevati nei pazienti che presentano ipotensione e reazioni anafilattiche di gravità maggiore. La terapia di prima linea della reazione anafilattica è rappresentata dalla somministrazione di adrenalina intramuscolo.

Obiettivi Gli obiettivi principali del nostro studio sono: descrivere le caratteristiche dei pazienti pediatrici con anafilassi che afferiscono nei vari Pronti Soccorsi del Gaslini Diffuso; descrivere quali sono gli agenti causali e in particolare quali sono gli alimenti più rilevanti che causano anafilassi; dimostrare se ci sono differenze nella gestione e nel trattamento dei pazienti

che hanno presentato anafilassi nei vari Pronti Soccorsi del Gaslini Diffuso; promuovere l'utilizzo routinario del dosaggio della triptasi in acuto e della triptasi basale per la diagnosi di anafilassi; dimostrare se esiste una correlazione tra elevati livelli di triptasi in acuto e ipotensione e gravità della reazione anafilattica; cercare di standardizzare l'utilizzo dei codici ICD-9-CM della Scheda di Dimissione Ospedaliera; aggiornamento, promozione e divulgazione del protocollo condiviso " Diagnosi e terapia dell'anafilassi" in tutte le sedi del Gaslini Diffuso.

Materiali e metodi Si tratta di uno studio multicentrico retrospettivo osservazionale. I Centri coinvolti sono 5, l'IRCSS G. Gaslini di Genova in particolare il Centro di Allergologia in collaborazione con l'UOC Pediatria d'Urgenza e Pronto Soccorso (Centro Hub), e i 4 Centri Spoke del Gaslini Diffuso, in particolare la UOC Pediatria e Neonatologia Gaslini Tigullio, la UOC Pediatria e Neonatologia Gaslini Savona-Pietra Ligure, la UOC Pediatria e Neonatologia Gaslini La Spezia, la UOC Pediatria e Neonatologia Gaslini Imperia.

Risultati Nel nostro studio sono stati inclusi complessivamente 168 pazienti, di cui 54 femmine (32.1%) e 114 maschi (67.9%); l'età media di presentazione dell'episodio acuto di anafilassi è di 7.1 anni (ds 4.9). La causa più frequentemente di anafilassi sono stati gli alimenti, e tra questi in particolar modo le proteine del latte vaccino. La terapia con adrenalina intramuscolo, terapia di prima linea per la anafilassi è sottoutilizzata rispetto all'uso degli antistaminici e dei cortisonici. Esiste una correlazione statisticamente significativa tra i valori più elevati della triptasi in acuto e la ipotensione, mentre sembra non esserci una correlazione statisticamente significativa tra il valore della triptasi in acuto con la gravità della reazione anafilattica manifestata. Un monitoraggio ospedaliero superiore o uguale alle 12 ore è stato adottato nella metà dei centri indicativo di una gestione cauta ed attenta, in linea con le raccomandazioni che suggeriscono un monitoraggio prolungato per identificare eventuali reazioni bifasiche.

Conclusioni È importante standardizzare le procedure di trattamento della anafilassi: la bassa percentuale di somministrazione di adrenalina intramuscolo richiede l'implementazione di protocolli clinici uniformi in tutti i centri, garantendo che tutti i pazienti ricevano il trattamento adeguato in situazioni di emergenza. È fondamentale garantire che i pazienti ricevano prescrizioni di autoiniettori di adrenalina al momento della dimissione, riducendo così il rischio di recidive in ambito domestico. Al fine di facilitare la successiva diagnosi di anafilassi è importante che il dosaggio della triptasi in acuto venga standardizzata in tutti i centri. Infine, come raccomandato dall'EAACI, è importante proseguire un monitoraggio clinico adeguato del paziente con recente episodio di anafilassi per permettere il riconoscimento e tempestivo trattamento di una progressione della gravità della manifestazione allergica o la insorgenza di una eventuale anafilassi bifasica.

Introduzione

L'anafilassi è un'emergenza clinica che tutti i professionisti sanitari devono essere in grado di riconoscere e gestire¹. L'anafilassi è una reazione potenzialmente letale caratterizzata dall'insorgenza rapida di sintomi che coinvolgono diversi organi ed apparati e richiede un intervento medico immediato.² Sebbene il tasso di mortalità per anafilassi rimanga basso, la frequenza di ospedalizzazione per anafilassi indotta da alimenti e farmaci è aumentata negli ultimi anni. ¹

Epidemiologia della anafilassi

Le pubblicazioni degli ultimi 5 anni rivelano un'incidenza globale di anafilassi compresa tra 50 e 112 episodi ogni 100.000 persone in un anno. ³

L'incidenza globale tra i bambini è stimata da 1 a 761 casi per 100.000 anno e i dati europei riportano che più di un quarto dei casi di anafilassi avviene prima dei 18 anni.^{4,5}

Si stima che la prevalenza dell'anafilassi sia dello 0,05%-2%. La frequenza maggiore è in età pediatrica ed adolescenziale in particolare.^{6,7}

In particolare, i tassi di anafilassi più elevati sono stati osservati nei bambini di età compresa tra 0 e 4 anni, ma, il maggiore aumento negli ultimi anni è stato registrato nei bambini di età compresa tra 5 e 14 anni rispetto a quelli di età superiore ai 15 anni.^{6,8}

Le pubblicazioni provenienti da diverse aree geografiche, basate su dati clinici e amministrativi riguardanti pazienti ospedalizzati, suggeriscono che la frequenza dei ricoveri per anafilassi è aumentata (5-7 volte negli ultimi 10-15 anni).³

Anche il tasso complessivo di anafilassi fatale è aumentato del 6,2% all'anno, in Australia si è osservato un aumento passando dallo 0,054% allo 0,099 per 105 abitanti dal 1997 al 2013. Da segnalare che complessivamente il tasso di anafilassi fatale nei bambini era inferiore rispetto a quello degli adulti, ma sono stati comunque riportati casi fatali di anafilassi, per lo più per alimenti in bambini di età inferiore a 5 anni.^{6,9}

Fisiopatologia della anafilassi

L'anafilassi presenta meccanismi immunologici e non immunologici.

Tra i meccanismi immunologici l'anafilassi riconosce nella maggioranza dei casi un meccanismo immunologico IgE-mediato che porta al rilascio, da parte dei mastociti e dei basofili, di mediatori preformati, neoformati e citochine responsabili delle manifestazioni cliniche. Infatti il legame tra l'allergene con il frammento Fab delle IgE determina il cross-linking del

recettore ad alta affinità per le IgE (FcERI) sulla superficie del mastocita o del basofilo con attivazione di alcune chinasi intracellulari, aumento del calcio intracitoplasmatico e l'esocitosi di una cascata di mediatori preformati (tra cui istamina, triptasi e carbossipeptidasi) e neoformati (leucotriene B4, PAF, PGD2), citochine come IL-4, IL-6, IL-13, ma anche TNF alpha e ossido nitrico dagli effetti multiorgano.⁵

Tra i meccanismi immunologici si riconoscono anche reazioni immunologiche IgG-mediate secondarie al legame IgG con il recettore Fc γ che porta al rilascio del fattore di aggregazione piastrinica in misura maggiore rispetto all'istamina e quello mediato da complemento, mediante la formazione di immunocomplessi che portano alla degranolazione delle mastcellule. Ne sono esempio le reazioni in corso di emotrasfusione o di somministrazione di IgG e.v. in bambini con immunodeficienza.⁵

Tra i meccanismi non immunologici si riconosce la degranolazione diretta dei mastociti scatenata da sostanze quali il mannitolo, la morfina e i mezzi di contrasto e.v. o la attivazione del complemento con la formazione di frammenti attivi C3a e C5a, considerati anafilotossine.⁵

Gli effetti della liberazione rapida e massiva di questi mediatori riguardano praticamente tutti gli organi ed apparati, sebbene l'apparato cutaneo, cardiocircolatorio e respiratorio siano quelli maggiormente coinvolti. Il rapido aumento della permeabilità vascolare, insieme con la massiva vasodilatazione, possono portare ad ipovolemia con ridotto ritorno venoso al cuore, diminuita perfusione polmonare e riduzione degli scambi gassosi con ipossia. Inoltre, la liberazione di mediatori con attività broncocostrittrice, in pazienti spesso affetti da un'asma preesistente, favorisce lo sviluppo di una broncostrizione grave in grado di peggiorare l'ipossia. Come effetto della ipovolemia vengono attivati i meccanismi compensatori, tra cui la secrezione di adrenalina e noradrenalina e

l'attivazione dell'asse renina-angiotensina. Un ostacolo alla attivazione di questi meccanismi di compenso (secondario all'uso di farmaci beta bloccanti o di farmaci ACE- inibitori) può predisporre ad una anafilassi di maggiore gravità.⁵

L'asma, specialmente l'asma grave persistente può condizionare fortemente l'esito di un evento anafilattico, perché una broncocostrizione serrata costituisce la causa più frequente di decesso per anafilassi in età pediatrica. Anche la presenza di una mastocitosi o di elevati livelli basale di triptasi può predisporre a una anafilassi di maggiore gravità, specie nei soggetti con allergia al veleno di imenotteri.⁵

Indipendentemente dalla patogenesi i sintomi della anafilassi sono identici e normalmente coinvolgono cute e mucose, l'apparato respiratorio e quello gastrointestinale.^{5,10}

Eziologia e fattori predisponenti della anafilassi

Gli allergeni più comuni che scatenano reazioni anafilattiche sono alimenti, farmaci e veleno di imenotteri. La prevalenza delle diverse cause di anafilassi è dipendente dall'età e varia nelle diverse regioni geografiche.^{1,11,12}

In Europa, le cause tipiche di anafilassi indotta da alimenti nei bambini sono arachidi, nocciole, latte e uova, mentre negli adulti sono grano, sedano e crostacei; la frutta fresca in particolare la pesca è causa di anafilassi, nella popolazione adulta in alcuni paesi mediterranei come Spagna e Italia.^{1,13,14}

Le cause che possono innescare l'anafilassi sono dunque molteplici. In età pediatrica gli alimenti rappresentano il principale fattore scatenante con variabilità di frequenza sui singoli alimenti nei vari studi verosimilmente in rapporto alle diverse abitudini alimentari, seguono poi i farmaci.¹⁰ Negli

adulti, invece, i farmaci e il veleno di imenotteri sono le cause più comuni di anafilassi.^{15,16} L'anafilassi alimentare si verifica tipicamente dopo l'ingestione, più raramente dopo contatto cutaneo o inalazione.¹⁷

Quindi possiamo dire che i fattori scatenanti dell'anafilassi cambiano in relazione all'età. Grabenhenrich et al. hanno confermato che il cibo è il fattore scatenante più frequente nei bambini in età prescolare, mentre nei ragazzi gli agenti scatenanti più comuni sono i farmaci o il veleno di imenotteri, rispetto al cibo. La prevalenza dell'allergia alimentare di tipo immediato nei neonati e nei bambini piccoli è di circa il 10%, e la maggior parte dei pazienti acquisisce tolleranza con l'età; pertanto, la prevalenza di anafilassi causata da alimenti è maggiore nei bambini rispetto agli adulti.^{6,16}

Uno studio multicentrico di qualche anno fa ha chiarito che, gli alimenti più frequentemente coinvolti sono latte, uova, pesce e grano nei primi anni di vita, crostacei e legumi nell'età scolare, arachidi, noci, grano e cereali in generale in tutta l'età pediatrica.^{10,18}

Uno studio condotto da Tosca et al. del 2015 su 75 bambini in follow up presso il Centro Malattie Allergiche dell'Istituto Giannina Gaslini per anafilassi da allergia alimentare ha dimostrato che:

- Per quanto riguarda l'età di insorgenza dell'anafilassi, l'allergia al latte di solito inizia entro il primo anno, seguita dall'anafilassi per uova. L'allergia alle noci e l'allergia alla frutta fresca iniziano intorno ai 3-4 anni e solo successivamente si manifestano l'allergia al pesce e ai crostacei.

- La comorbidità con disturbi allergici, tra cui rinite allergica, dermatite atopica e asma, era presente nella maggior parte dei pazienti: 86,7%; il 37,3% aveva due comorbidità e il 17,3% ne aveva tre. La allergia per un singolo alimento è stata diagnosticata in circa 2/3 dei pazienti. Al contrario, la

contemporanea allergia a più alimenti era presente in 1/3 dei pazienti. Circa il 30% dei pazienti ha presentato due o più episodi di anafilassi.

In conclusione, lo studio mostra che l'anafilassi pediatrica presenta caratteristiche peculiari, comprese comorbidità e poliallergia; le noci e anche il kiwi sono allergeni alimentari causali rilevanti.¹⁷

L'anafilassi indotta da veleno è tipicamente causata da reazione allergica causata da veleno di vespe e di api o di calabrone.^{1,4} L'anafilassi indotta da farmaci è tipicamente causata da antibiotici e farmaci antinfiammatori non steroidei. Tra gli antibiotici, gli antibiotici beta-lattamici sono i principali allergeni scatenanti.^{1,19}

I cofattori possono essere fattori aggravanti, in grado di far evolvere una reazione allergica in anafilassi; essi includono l'esercizio fisico, lo stress, le infezioni, i farmaci antinfiammatori non steroidei e l'alcol.^{1,20-22}

In alcuni casi, la causa di anafilassi rimane sconosciuta e si parla allora di anafilassi idiopatica; in questi casi devono essere effettuati accertamenti per allergeni più rari e devono essere prese in considerazione eventuali differenti diagnosi differenziali.^{1,23-25}

L'anafilassi idiopatica, pertanto rappresenta per definizione una diagnosi di esclusione e ricopre indicativamente il 5-30% di tutte le forme di anafilassi in età pediatrica in rapporto alla esaustività del work-up diagnostico adottato.⁵

Manifestazioni cliniche della anafilassi

I sintomi dell'anafilassi sono altamente variabili. I sintomi cutanei e mucosali si verificano più frequentemente (>90% dei casi), seguiti da sintomi che coinvolgono i sistemi respiratorio e cardiovascolare (>50%).¹

In accordo con i dati precedenti anche nello studio di Tosca et al del 2015 i sintomi cutanei erano predominanti (94%), seguivano disturbi respiratori (82%), sintomi gastrointestinali (49%) e sintomi cardiovascolari (9%).¹⁷

L'anafilassi è la più grave delle reazioni allergiche, molte volte pericolosa per la vita. Il suo quadro clinico può includere tutti segni clinici e/o sintomi che possono comparire nel corso di una reazione allergica. Ogni segno o sintomo non è specifico dell'anafilassi e neanche di una reazione allergica in generale e per questo la sua diagnosi non è sempre facile.¹⁰

In generale più breve è l'intervallo tra l'esposizione dell'allergene e l'insorgenza dei sintomi, maggiore è la probabilità che sia anafilassi e che sia di maggiore gravità. Il tempo medio di evoluzione verso l'arresto cardiaco nelle forme gravi è di 5 minuti nell'anafilassi in corso di procedure diagnostico-terapeutiche, 15 minuti nelle forme da imenotteri e 30 minuti nell'anafilassi da alimenti.^{5,10,26}

Qualunque sia il sintomo, il paziente di solito presenta una reazione che si è verificata entro 1-15 minuti dall'esposizione all'allergene. Raramente, le reazioni iniziano dopo 30 minuti o addirittura dopo 1 ora.²⁷

Il quadro clinico dell'anafilassi può insorgere con alcuni sintomi prodromici come il prurito, il bruciore alle mani, dei piedi, della regione anogenitale o la sensazione di ansia e/o disorientamento che precedono i

sintomi più classici a carico della cute o delle mucose, dell'apparato respiratorio, gastrointestinale, cardiovascolare e neurologico.¹⁰

La cute e le mucose sono l'apparato più frequentemente interessato con la comparsa di eritema, pomfi, prurito, fino all'orticaria generalizzata talora con angioedema. Le manifestazioni compaiono anche in sedi distanti dall'eventuale contatto con l'allergene.¹⁰ I sintomi cutanei, tuttavia, possono mancare in circa il 10-20% dei casi, contribuendo a rendere la diagnosi più difficile.

Le vie respiratorie rappresentano una altra sede frequentemente coinvolta nella anafilassi. I sintomi possono iniziare con starnuti, secrezione ed ostruzione nasale, tosse e wheezing e/o stridore laringeo. L'asma compare più frequentemente nei bambini che già ne soffrono. Nel bambino l'esito fatale è determinato nella maggior parte dei casi dalla insufficienza respiratoria.¹⁰

I sintomi gastrointestinali possono manifestarsi come prurito orale e/o bruciore alla lingua, dolori addominali, nausea, vomito o diarrea. La compromissione gastrointestinale di per sé non è pericolosa per la vita, ma deve mettere in allerta perché può associarsi alla comparsa di una compromissione cardiovascolare probabilmente legata a un aumento della permeabilità intestinale con perdita di liquidi nei tessuti, oltre che con la diarrea contribuendo all'ipovolemia.¹⁰

L'interessamento cardiaco si manifesta con una iniziale tachicardia, cui può seguire ipotensione arteriosa, aritmie e bradicardia.¹⁰

L'interessamento cardiaco e respiratorio determinano la comparsa di sintomi neurologici come malessere ingravescente, iperreattività o

agitazione nei bambini più piccoli, fino alla sensazione di mancamento e perdita di coscienza.⁵

Particolarmente problematico può essere riconoscere un'anafilassi nel lattante e nel bambino al di sotto di due anni, dove i sintomi prodromici sono aspecifici. In questa fascia di età i sintomi prodromici sono irritabilità, pianto immotivato, scarsa partecipazione all'ambiente.⁵

L'anafilassi monofasica è la più frequente e caratterizzata da una unica ondata di sintomi a risoluzione spontanea o dopo terapia.⁵

L'anafilassi bifasica rappresenta circa il 5-10% di tutte le anafilassi e si caratterizza per la ripresa della sintomatologia dopo un intervallo di relativo benessere della durata di 8-10 ore in assenza di una nuova esposizione all'allergene. L'intensità della sintomatologia può essere uguale o superiore alla fase immediata. La forma bifasica si associa sia alla mancata somministrazione di adrenalina, come espressione di una terapia non adeguata, sia alla somministrazione di più di una dose di adrenalina, come espressione di una anafilassi più grave.⁵

L'anafilassi protratta rappresenta il 1-2% di tutte le forme ed è caratterizzata da un decorso particolarmente prolungato con compromissione cardio-respiratoria della durata di svariate ore o perfino giorni.⁵

Criteri diagnostici della anafilassi

Per cercare di uniformare la diagnosi di anafilassi, nel 2006 nel corso di un Simposio Internazionale sono stati proposti dei criteri che puntano sulla sensibilità a discapito della specificità, con il duplice obiettivo di uniformare

gli studi e favorire un precoce ricorso alla adrenalina intramuscolo. Tali criteri sono stati successivamente confermati anche dalla pubblicazione dei Practice Parameters sull'anafilassi del 2020 e quindi tuttora validi.^{10,28,29}

L'anafilassi è altamente probabile quando uno dei seguenti tre criteri è soddisfatto²⁸:

1. Insorgenza acuta di una malattia (da minuti a diverse ore) con coinvolgimento della pelle, dei tessuti mucosi o di entrambi (ad es. orticaria generalizzata, prurito o arrossamento, edema delle labbra-lingua-ugola) e almeno uno dei seguenti:

a. Compromissione respiratoria (ad es. dispnea, respiro sibilante-broncospasmo, stridore, riduzione del picco di flusso espiratorio e ipossiemia)

b. Pressione arteriosa ridotta o sintomi associati di disfunzione d'organo (ad es. ipotonia collasso, sincope, incontinenza)

2. Due o più dei seguenti che si verificano rapidamente dopo esposizione a un allergene probabile per quel paziente (da minuti a diverse ore):

a. Coinvolgimento cutaneo o mucoso (ad es. orticaria generalizzata, prurito-arrossamento, edema delle labbra-lingua-ugola)

b. Compromissione respiratoria (ad es. dispnea, respiro sibilante, broncospasmo, stridore, riduzione del picco di flusso espiratorio, ipossiemia)

c. Pressione arteriosa ridotta o sintomi associati (ad es. ipotonia, collasso, sincope, incontinenza)

d. Sintomi gastrointestinali persistenti (ad es. dolore addominale crampiforme, vomito)

3. Riduzione della pressione arteriosa dopo esposizione a un allergene noto per quel paziente (da minuti a diverse ore):

a. Neonati e bambini: bassa pressione arteriosa sistolica (specificata per età) o riduzione >30% della pressione arteriosa sistolica. La bassa pressione arteriosa sistolica per i bambini è definita come <70 mmHg da 1 mese a 1 anno, meno di $(70 \text{ mmHg} + [2 \times \text{età}])$ da 1 a 10 anni e <90 mmHg da 11 a 17 anni.

b. Adulti: pressione arteriosa sistolica <90 mmHg o riduzione >30% dal valore basale di quella persona

Tali criteri sono stati ritenuti efficaci di diagnosticare l'anafilassi con una sensibilità del 95%.^{10,30}

Recentemente questi criteri sono stati ridiscussi e modificati dalla WAO Anaphylaxis Committee che allo scopo di renderli più semplici ha accorpato i primi due criteri e integrato il terzo criterio dell'improvvisa ipotensione con un'improvvisa crisi di asma o compromissione laringea dopo contatto con allergene noto.^{10,31} Pertanto, con la definizione WAO 2020, tutti i casi di anafilassi devono presentare sintomi mucocutanei, tranne quelli che soddisfano il secondo criterio WAO 2020. Tali criteri, tuttavia, devono ancora essere validati.^{31,32}

Gravità delle reazioni allergiche e anafilassi

Le diverse definizioni di anafilassi sono tutte accumulate dal descrivere l'anafilassi come una "reazione grave /o pericolosa per la vita di

tipo acuto e che interessa più organi ed apparati”. Quindi sebbene l’anafilassi sia una reazione per definizione grave, diversi sono stati i tentativi di distinguerne i livelli di gravità per il fatto che, ricostruire la gravità di una reazione allergica a posteriori è relativamente facile, ma non lo è affatto nel momento in cui si verifica.^{1,10}

Ad oggi non esiste un consenso unanime sul sistema più appropriato per definire i livelli di gravità delle reazioni allergiche acute, comprese le reazioni anafilattiche.¹⁰

Nel 2021, Dribin et al. hanno proposto un sistema di grading della gravità delle reazioni allergiche, risultato da un consenso di esperti e dalla sintesi di scale di grading precedenti. Questo rappresenta il primo sistema di classificazione della gravità delle reazioni allergiche ottenuto attraverso una rigorosa metodologia Delphi.³³ Un vantaggio di tale scala è la sua capacità di valutare le reazioni allergiche da lievi a gravi, indipendentemente dalla definizione di anafilassi. Nonostante sia stato sviluppato da un panel multidisciplinare di 21 membri, richiede ancora validazione.^{32,33}

Il sistema di classificazione di gravità delle reazioni allergiche presenta 5 gradi di gravità. Il grado 1 è rappresentato dalle forme allergiche lievi fino ad arrivare al grado 5 che è rappresentato dalle forme allergiche life threatening.³³ (*figura 1*)

Per determinare il grado complessivo di gravità della reazione allergica bisogna dapprima definire il grado di gravità di coinvolgimento di ciascun apparato. Nel sistema di sottoclassificazione vengono riportati i segni e sintomi clinici dei 6 possibili apparati coinvolti. I 6 apparati sono stati così suddivisi: sistema cardiovascolare, apparato neurologico, apparato respiratorio (comprendente il coinvolgimento laringeo e delle basse vie aeree), apparato delle mucose (mucosa congiuntivale, mucosa orofaringea e

mucosa nasale), apparato cutaneo e apparato gastrointestinale. Per ogni apparato sono stati individuati segni e sintomi di grado lieve, moderato e severo; il coinvolgimento cutaneo e quello gastrointestinale, tuttavia, presentano solo segni e sintomi di grado lieve e moderato.³³

Solo dopo aver determinato il grado di coinvolgimento di ciascun apparato si potrà pertanto classificare la reazione allergica dal grado 1 fino al grado 5.³³

Per i pazienti con coinvolgimento di più organi ed apparati, la gravità della reazione è basata sul sintomo più grave. Quindi, i sintomi che costituiscono gradi più severi sovrascrivono sempre i sintomi di gradi meno severi.³³

Severity grading system for acute allergic reactions	
Grading system application is INDEPENDENT of whether reactions fulfill NIAID/FAAN anaphylaxis diagnostic criteria* (e.g. a reaction can be either Grade 5 anaphylaxis or a Grade 5 non-anaphylactic reaction)	
Severity grades**	
<p>Life threatening allergic reactions</p> <p>↑</p> <p>Mild allergic reactions</p>	<p>5</p> <p>ANY Severe: Cardiovascular, Neurologic, Respiratory</p>
	<p>4</p> <p>ANY Moderate: Cardiovascular, Neurologic, Respiratory OR Severe: Mucosal/angioedema</p>
	<p>3</p> <p>ANY Mild: Cardiovascular, Neurologic, Respiratory</p>
	<p>2</p> <p>2 or more Mild, ANY Moderate: Skin, Gastrointestinal, Mucosal/angioedema</p>
	<p>1</p> <p>ANY Mild: Skin, Gastrointestinal, Mucosal/angioedema</p>
<p>Terms: Symptoms: patient and/or family reported symptoms, not observed by clinicians. Signs: clinical and/or examination findings; Infants: signs and symptoms of allergic reactions in infants and young children may overlap with normal behavior. Mild/moderate respiratory, neurologic or CV symptoms may represent increased reaction severity in infants and young children.</p> <p>Definitions</p> <p>Hypotension: Pediatric: systolic BP < 5th percentile for age or < 2 standard deviations below normal for age or systolic BP < 70 mm Hg from 1 month to 1 year, < (70 mm Hg + [2 X age]) from 1 to 10 years, and < 90 mm Hg from 11 to 17 years. Hypotension is a late phase sign in young children; consider use of HR and other CV symptoms in infants. Do not delay management of anaphylaxis for acquisition of BP. Adult: estimated or calculated mean arterial pressure (MAP=1/3[systolic BP]+2/3[diastolic BP]) < 65; or systolic BP < 90 mm Hg or > 30% decrease from baseline</p> <p>Anaphylactic shock: anaphylaxis with an IV vasopressor infusion requirement to maintain a MAP ≥ 65 mmHg or systolic BP ≥ 90 mm Hg among adults, and age appropriate BPs among children (see pediatric definitions of hypotension above)</p> <p>Increased work of breathing (WOB): retractions, use of accessory muscles, nasal flaring or grunting (infants), age defined tachypnea that is not brief or self-resolved</p> <p>Hypoxemia: SpO2 ≤ 92% on room air</p> <p>Respiratory failure: impaired oxygenation or ventilation requiring use of non-invasive and/or invasive ventilatory support (bag mask ventilation, high flow nasal cannula, continuous positive airway pressure, bi-level positive airway pressure, mechanical ventilation, extracorporeal membrane oxygenation)</p>	
Clinical criteria (sub-grading system)	
<p>Cardiovascular* MILD: Symptoms - weak, dizzy, pre-syncope, palpitations, blurred vision; Infants - tachycardia not related to other causes such as crying, discomfort, or medications MODERATE: hypotension, syncope (collapse); Infants - mottling, cyanosis SEVERE: anaphylactic shock, cardiac arrest; Infants - hypotension</p> <p>Neurologic* MILD: Symptoms - confusion, drowsy, sense of impending doom; Infants - persistent and unexplained irritability, inconsolability, crying, or decreased activity MODERATE: GCS (Glasgow Comma Scale; https://www.mdcalc.com/glasgow-coma-scale-score-gcs) 13-14; Infants - lethargic SEVERE: GCS <13, seizure; Infants - new onset hypotonia</p> <p>Respiratory General MILD: Symptoms - chest tightness, dyspnea; Signs - new onset cough MODERATE: new onset persistent cough, increased WOB, hypoxemia SEVERE: respiratory failure</p> <p>Latvyeal MILD: Symptoms - throat tightness or discomfort; Signs - voice change; Infants - barky or croup like cough, hoarse cry MODERATE: stridor w/o increased WOB SEVERE: stridor with increased WOB (partial or complete upper airway obstruction)</p> <p>Lower airway MILD: wheezing w/o increased WOB MODERATE: wheezing with increased WOB SEVERE: bronchospasm with minimal or no air movement on auscultation AND increased WOB</p> <p>Mucosal/angioedema (see Figure E1 in the online repository for example images of mucosal/angioedema severity) MILD: Symptoms - mouth tingling, itchy mouth or throat, metallic taste; Signs - facial swelling, conjunctival injection, chemosis, nasal congestion, rhinorrhea, throat clearing, lip swelling, mild tongue, soft palate, and/or uvula swelling (anatomical landmarks preserved); Infants - tongue thrusting or pulling, repetitive lip, ear or eye rubbing MODERATE: drooling, moderate tongue, soft palate, and/or uvula swelling (anatomical landmarks obscured); Infants - marked increase in drooling SEVERE: severe tongue, soft palate, and/or uvula swelling (complete loss of anatomical landmarks)</p> <p>Skin Pruritus MILD: Symptoms - pruritus, skin discomfort; Signs - occasional scratching, localized scratching or excoriations (< 50% body surface area [BSA]) MODERATE: continuous scratching, generalized scratching or excoriations (≥ 50% BSA) Urticaria, rash MILD: localized urticaria (< 50% BSA), localized erythema (< 50% BSA) MODERATE: generalized urticaria (≥ 50% BSA), flushing, generalized erythema (≥ 50% BSA)</p> <p>Gastrointestinal MILD: Symptoms - nausea, abdominal pain†; Signs - 1-2 episodes of emesis or diarrhea; Infants - new onset spitting up, hiccups, or back arching MODERATE: Symptoms - frequent or continuous nausea or abdominal pain, distressed due to GI symptoms; Signs - ≥3 episodes of emesis or diarrhea or 2 of each</p>	

Figura 1. Severity grading system for acute allergic reaction (da Dribin et al 2021)

Il sistema di classificazione può essere utilizzato per assegnare la gravità della reazione in qualsiasi momento durante il corso delle reazioni, infatti, le reazioni possono progredire rapidamente da un grado di gravità a un altro. Il sistema di classificazione non fornisce informazioni sulla gestione terapeutica, infatti, le reazioni di qualsiasi grado di gravità possono richiedere il trattamento con adrenalina.³³

Diagnosi di laboratorio e ruolo della triptasi nell'anafilassi

La diagnosi di anafilassi è sostanzialmente clinica basata sull'anamnesi che dimostra la comparsa di sintomi tipici a seguito di una recente esposizione ad un allergene causale.^{10,34}

In un paziente con reazione allergica generalizzata la ricerca ed il dosaggio delle IgE specifiche verso un allergene indiziato in base all'anamnesi equivale tanto a confermare il sospetto di anafilassi quanto a precisarne l'eziologia.⁵

Tuttavia, in fase acuta, l'esame di laboratorio maggiormente utilizzato è il dosaggio plasmatico della triptasi, enzima che viene rilasciato dal mastocita in corso di reazione allergica. Sebbene la funzione biologica della triptasi non sia stata ancora pienamente definita, un aumento rapido dei suoi livelli nel siero o nel plasma indicano un coinvolgimento dei mastociti nella manifestazione clinica osservata.^{10,35}

La triptasi sierica è attualmente il biomarker più studiato per la diagnosi dell'anafilassi. Sono descritte due forme principali di triptasi: l' α -protriptasi, che fuoriesce continuamente dalle cellule mastocitarie (MC) ed è presente nel plasma normale, e la β -triptasi, che è immagazzinata nei granuli delle MC. La β -triptasi attiva viene rilasciata, insieme ad altri mediatori, durante l'attivazione delle MC nelle reazioni di ipersensibilità.³⁶⁻³⁸ Durante le reazioni allergiche acute, si osserva quindi un aumento della β -

triptasi rilasciata dalle MC. Le concentrazioni totali di triptasi (α -protriptasi e β -triptasi) sono notevolmente stabili nel tempo nei pazienti normali, ma, con grandi variazioni interindividuali. Commercialmente, i test misurano solo la triptasi totale e non possono discriminare tra α -protriptasi e la β -triptasi. In questo contesto, un livello basale di triptasi sierica > 20 ng/mL è considerato un criterio diagnostico minore per la mastocitosi sistemica. Pertanto, livelli elevati di triptasi dovrebbero essere utili per la diagnosi di anafilassi in acuto, in particolare se confrontati con i livelli basali del singolo soggetto.^{38,39}

Molti centri considerano il range normale della triptasi sierica basale come < 11.4 ng/mL, in conformità con il produttore Thermo Fisher.³⁸

Non esiste un metodo standardizzato per valutare la triptasi totale dei mastociti in corso di anafilassi. La Working Conference nel 2010 ha proposto un'equazione di consenso: la triptasi in acuto dovrebbe essere $> 1,2$ volte la triptasi basale + 2 ng/L per diagnosticare l'attivazione acuta dei mastociti.^{1,38,40,41}

Anche il gruppo di lavoro EAACI sostiene l'importanza della equazione sopra citata al fine di supportare la diagnosi di anafilassi e suggerisce di misurare il livello di triptasi sierica da mezz'ora a due ore dopo l'inizio della reazione e il valore di base della triptasi almeno 24 ore dopo la completa risoluzione dei sintomi.¹

Il dosaggio della triptasi sierica almeno 24 ore dopo la risoluzione totale di tutti i segni e sintomi, cioè la misurazione della triptasi basale, è fondamentale al fine di:

(a) confermare la natura transitoria della reazione

(b) escludere un livello basale elevato di triptasi (> 20 ng/mL), che sarebbe altamente suggestivo di mastocitosi sistemica e quindi richiederebbe ulteriori indagini.^{38,40}

Una triptasemia basale elevata può essere associata anche a un disturbo delle cellule mastocitarie o a una alpha triptasemia ereditaria.¹

In sostanza sebbene misurare la triptasi sierica non aiuti a fare una diagnosi di anafilassi in un'emergenza clinica, un livello elevato entro due ore dalla reazione rispetto a un valore di base (eventualmente già noto o almeno 24 ore dopo la reazione) può essere utile per confermare la diagnosi di anafilassi durante una successiva consulenza allergologica.¹

De Schryver et al. hanno pubblicato uno studio nel 2016 che ha utilizzato l'equazione di consenso ($1.2 \times \text{triptasi basale} + 2 \text{ ng/mL}$), includendo 203 pazienti pediatrici che si sono presentati al pronto soccorso con anafilassi. Trentanove bambini hanno mostrato un livello di triptasi elevato dopo la reazione. L'equazione ha mostrato una maggiore sensibilità all'aumentare della gravità della reazione, con una sensibilità del 100% nelle reazioni severe e dell'80% nelle reazioni lievi.³⁸

I livelli di triptasi nel siero o nel plasma (rilevati tramite il test immunoassay della triptasi matura) sono elevati nella maggior parte dei soggetti con anafilassi sistemica di gravità sufficiente a provocare ipotensione.³⁵

Nell'anafilassi sistemica indotta sperimentalmente in 17 soggetti dopo puntura di imenotteri, i livelli massimi di triptasi hanno mostrato una stretta correlazione con la diminuzione della pressione arteriosa media, indicando che l'entità dell'attivazione dei mastociti e il rilascio di mediatori sono determinanti primari della gravità clinica dell'anafilassi sistemica.³⁵

L'aumento della triptasi correla con la gravità della ipotensione presente durante l'anafilassi e non con i segni o sintomi cutanei, respiratori o gastrointestinali.^{10,42}

Sala-Cunill et al. hanno condotto uno studio prospettico su 102 pazienti che si sono presentati al pronto soccorso con anafilassi acuta clinicamente confermata. Solo il 61,8% di questi pazienti ha mostrato livelli elevati di triptasi rispetto al basale. La triptasi elevata era più comune nelle anafilassi severe e correlavano positivamente con i punteggi di gravità. È interessante notare che l'anafilassi indotta da alimenti era meno probabile che causasse livelli elevati di triptasi rispetto a quella indotta da veleno o farmaci.³⁸

Quindi, la triptasi sierica non è sempre elevata in caso di anafilassi, soprattutto nei bambini e in presenza di allergeni alimentari in generale e allora va sottolineato che la mancanza di una triptasi elevata non può essere un criterio di esclusione per la diagnosi di anafilassi.^{1,41}

I livelli di triptasi sierica sono preziosi nella diagnosi di anafilassi, ma non riescono a rilevare tutte le reazioni anafilattiche.³⁸

La triptasi sierica rimane comunque ad oggi il miglior biomarcatore disponibile per la diagnosi di anafilassi, ma sarà necessario continuare a valutare altri biomarcatori al fine di avere a disposizione marker più sensibili.³⁸

Diagnosi differenziale della anafilassi e della ipertriptasemia

L'aumento della triptasi sierica (ipertriptasemia) può verificarsi anche in condizioni non anafilattiche. Le diagnosi differenziali includono: la mastocitosi, la sindrome di attivazione dei mastociti, l'ipertriptasemia familiare, la malattia renale cronica, le neoplasie ematologiche, i disturbi gastrointestinali eosinofili, le infezioni parassitarie e la Malattia di Gaucher.⁴³

La diagnosi differenziale e l'iter diagnostico per i pazienti che si presentano con sospetta o presunta anafilassi sono ampi e riportati di seguito.³¹ (*Tabella1*)

Anaphylaxis Differential Diagnosis

Anaphylaxis

- Anaphylaxis due to known allergens—for example, foods, drugs, insect sting, latex
- Anaphylaxis associated with physical stimuli—for example, exercise, cold, heat
- Anaphylaxis associated with both—for example, food-dependent exercise induced
- Idiopathic

Mastocytosis and mast cell activation syndromes, hereditary α -tryptasemia

Vasodepressor reactions

- Vasovagal

Flushing syndromes

- Neuroendocrine tumors, for example, carcinoid, pheochromocytoma
- Vasoactive intestinal peptide-secreting tumor

Restaurant syndromes

- Scombroidosis
- Monosodium glutamate

Nonorganic causes

- Anxiety/panic syndromes (may include pruritus, flushing, urticaria)
- Munchausen syndrome (factitious anaphylaxis) or Munchausen by proxy
- Vocal cord dysfunction syndrome
- Undifferentiated somatoform anaphylaxis
- Prevarication anaphylaxis

Miscellaneous

- Hereditary angioedema accompanied by rash
- Capillary leak syndrome
- Vancomycin infusion reaction (“red man syndrome”)
- Autonomic dysfunction

Tabella 1. Diagnosi differenziali della anafilassi (da *Anaphylaxis: A 2023 practice parameter update*)

La flow chart³² sottostante riporta l'inquadramento del paziente con recente episodio di anafilassi.³² (Figura 2)

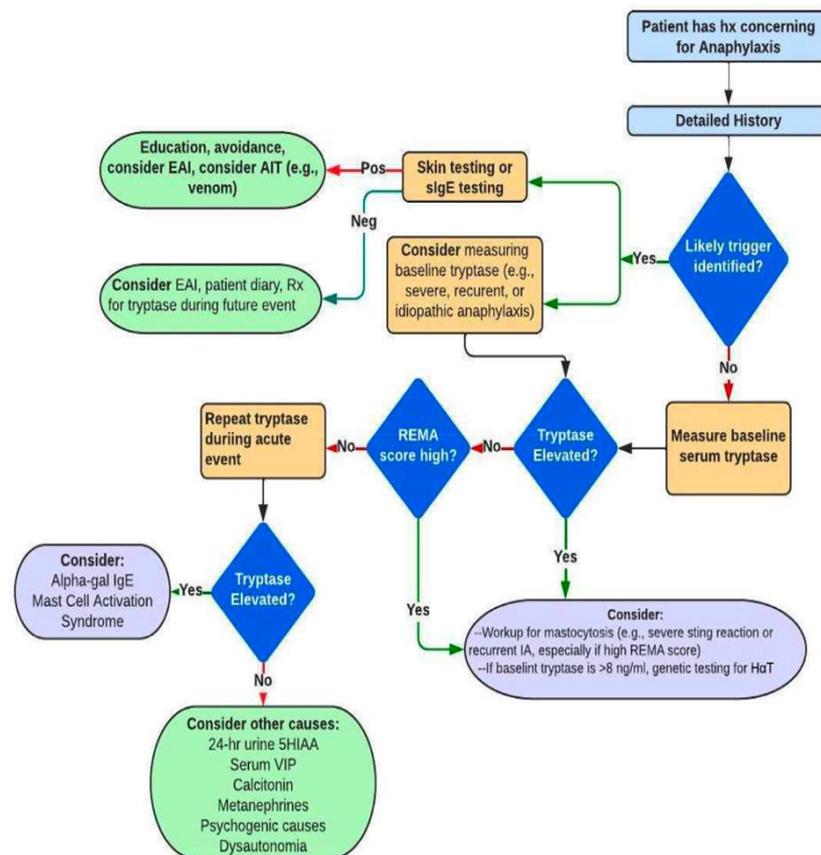


Figura 2. Flow chart paziente con recente episodio di anafilassi (da *Anaphylaxis: A 2023 practice parameter update*)

Da sottolineare che molti disordini delle cellule mastocitarie sono associati a un rischio intrinsecamente maggiore di anafilassi.³²

La mastocitosi è un disturbo clonale della proliferazione dei mastociti ed è associata a sintomi di attivazione episodica e cronica dei mastociti, inclusa l'anafilassi. Si stima che il 40-50% degli adulti e il 10% dei bambini con mastocitosi siano a rischio di anafilassi. I fattori di rischio per anafilassi associati alla mastocitosi sono il sesso maschile, livelli totali di IgE sierica superiori a 15 kU/L, anamnesi personale di atopica e livelli basali di triptasi inferiori a 42 ng/mL.³²

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha aggiornato la classificazione e i criteri diagnostici per la mastocitosi cutanea e sistemica. I

principali sintomi della mastocitosi sistemica possono sovrapporsi con quelli dell'anafilassi e possono includere anche sintomi cutanei (ad es. orticaria pigmentosa, prurito, orticaria ed iperemia), presincope/sincope, sintomi costituzionali (ad es. febbre, perdita di peso, sudorazione notturna), dolore osseo e sintomi gastrointestinali, come reflusso, nausea, vomito, diarrea. All'esame obiettivo, l'epatosplenomegalia e la linfadenopatia possono essere più evidenti, soprattutto nei pazienti con malattia avanzata. Sebbene un livello elevato di triptasi sierica basale (bST) superiore a 20 ng/mL sia considerato significativo per la diagnosi, il riscontro isolato di triptasi elevata non è sufficiente per fare diagnosi, poiché questo marcatore non è specifico per un disturbo dei mastociti. Una biopsia del midollo osseo che riveli almeno 15 mastociti in aggregati è il criterio diagnostico principale per la diagnosi di mastocitosi sistemica. I medici che richiedono una biopsia del midollo osseo dovrebbero richiedere la colorazione per la triptasi, l'immunoistochimica per CD25 e/o citometria a flusso, la mutazione KIT D816V utilizzando una tecnica di reazione a catena della polimerasi (PCR) altamente sensibile e, in caso di eosinofilia periferica, un'analisi mutazionale FIP1L1-PDGRA.³²

I pazienti che hanno presentato una anafilassi grave dopo puntura di imenottero o anafilassi ricorrenti inspiegate dovrebbero essere indagati per mastocitosi.³²

I pazienti con mastocitosi sistemica tendono ad avere una triptasi sierica totale più alta rispetto a quelli con mastocitosi cutanea. Inoltre, all'interno di quest'ultimo gruppo, coloro con malattia più estesa (mastocitosi cutanea diffusa) hanno livelli di triptasi più elevati rispetto a quelli con malattia più limitata (mastocitoma, mastocitosi cutanea maculopapulare). Nei bambini con mastocitosi cutanea, si osservano più frequentemente sintomi di eritema e lesioni cutanee vescicolari con ipertriptasemia.⁴³

La sindrome da attivazione dei mastociti (MCAS) è causata da una alterazione nella attivazione dei mastociti caratterizzata da un'eccessiva liberazione di mediatori da parte dei mastociti stessi senza l'evidenza di una malattia clonale. La MCAS è in realtà un insieme di condizioni eterogenee spesso associate a evidenze biochimiche di attivazione dei mastociti, ma la triptasi totale può risultare normale.⁴³ In uno studio, solo un terzo dei pazienti presentava ipertriptasemia.²³ È importante che in questi pazienti vengano indagate ed escluse altre cause di ipertriptasemia, come la mastocitosi. I pazienti spesso lamentano una serie di sintomi episodici, come dolore addominale, eritema e difficoltà di concentrazione, e, coerentemente con il disturbo di attivazione dei mastociti, sono pazienti con una tipica risposta clinica agli inibitori dei mediatori dei mastociti.⁴³

L'ipertriptasemia familiare (HaT) è una patologia autosomica dominante riconosciuta per la prima volta nel 2016, colpisce circa il 5,7% della popolazione generale negli Stati Uniti, nel Regno Unito e nell'Unione Europea. L'HaT è caratterizzata da un aumento del numero di copie del gene TPSAB1, che codifica per la triptasi alfa (un isotipo della triptasi, considerata come triptasi immatura, costitutiva, o inattiva) e, di conseguenza, presenta elevati livelli sierici di triptasi basale totale (BST). La ipertriptasemia familiare rappresenta circa il 90% delle cause di aumento della triptasi basale totale. La maggior parte degli individui con HaT (fino a due terzi) appare asintomatica poiché le triptasi alfa sono peptidi inattivi. L'aumento della triptasi alfa, tuttavia, porta alla formazione di eterotetrameri con le triptasi beta. Le triptasi beta promuovono la permeabilità vascolare e facilitano l'attivazione dei mastociti in risposta a determinati stimoli fisici. Quindi la formazione degli eterotetrameri è responsabile della attivazione dei mastociti e quindi della comparsa della sintomatologia clinica. Nei pazienti sintomatici, la presenza di HaT sembra aumentare la frequenza e la gravità delle reazioni di ipersensibilità immediate ed è associata a: mastocitosi sistemica, allergia al veleno di imenotteri e anafilassi idiopatica. La diagnosi

di HaT dovrebbe essere sospettata in individui con un BST superiore a 8 ng/mL. Tuttavia, quasi l'80% delle persone con HaT ha livelli di BST superiori al limite superiore di normalità citato dalla maggior parte dei laboratori, che è di 11.4 ng/mL.⁴⁴

Gestione terapeutica

L'anafilassi rappresenta una emergenza sanitaria, pertanto le Linee Guida danno indicazioni precise inizialmente, laddove possibile, bisogna rimuovere l'allergene o il fattore scatenante. Successivamente vanno allertati i servizi sanitari di emergenza. Il paziente va sdraiato in posizione supina con gli arti sollevati per garantire un adeguato ritorno venoso, evitandogli la stazione in ortostatismo in quanto potrebbe favorire l'arresto cardiorespiratorio. Contestualmente il paziente va valutato secondo l'approccio "ABCDE" (A- Airway: vie aeree; B- Breathing : respirazione; C- Circulation : Circolazione; D- Disability : Disfunzioni neurologiche; E- Exposure : Esposizione del corpo).^{1,45} Se è presente difficoltà respiratoria il paziente va messo in posizione seduta con gambe sollevate e piegate per ottimizzare lo sforzo respiratorio, se vomita o è incosciente, va posizionato disteso sul lato sinistro.^{1,46}

Il gruppo di lavoro EAACI raccomanda di utilizzare prontamente adrenalina per via intramuscolare sul muscolo vasto laterale della coscia come gestione di prima linea dell'anafilassi.¹

L'adrenalina è un agonista adrenergico non selettivo, agisce rapidamente sui recettori alfa1 con vasocostrizione periferica e inversione dell'ipotensione, sui recettori beta1 con aumento sia della frequenza che della contrattilità cardiaca e sui recettori beta2 con riduzione della broncostrizione.¹⁰ Riduce, inoltre, l'edema della mucosa delle vie aeree, stabilizza la membrana dei mastociti e dei basofili con inibizione del rilascio

di mediatori dell'infiammazione, in particolare della PGE2, in modo, tempo e dose dipendente.^{10,29,47,48} Appare quindi evidente che l'adrenalina, se impiegata prontamente, non solo è utile per trattare tutti i possibili sintomi associati all'anafilassi una volta comparsi, ma anche nel prevenire la loro possibile progressione, di contro un ritardo nella sua somministrazione può associarsi maggiormente alla comparsa di reazioni protratte, ipotensione ed esiti fatali.^{10,49,50}

Recentemente è stato messo in evidenza che tale trattamento, se messo in atto tempestivamente, potrebbe essere in grado di ridurre il rischio di anafilassi bifasiche.^{10,26,51,52} Tuttavia, nonostante tali evidenze, attualmente l'adrenalina continua ancora ad essere ampiamente sottoutilizzata^{10,53,54} e pertanto è necessario sensibilizzare al suo corretto utilizzo oltre che i pazienti stessi, anche i caregiver e tutto il personale sanitario che potrebbe trovarsi a gestire un episodio di anafilassi.³¹

A proposito degli esiti fatali, va sottolineato che attualmente vengono descritti come un evento piuttosto raro.^{10,55-57} Ciononostante, poiché non è possibile prevedere la progressione dei sintomi in corso di anafilassi e la possibile evoluzione verso forme fatali, la maggior parte degli autori è concorde nell'incoraggiare un uso tempestivo e senza remore dell'adrenalina, evitando di dare eccessiva fiducia ad antistaminici e steroidi che, pur essendo buoni sintomatici, hanno una latenza d'azione che non si adatta ai tempi rapidissimi con cui una reazione anafilattica potrebbe evolvere.^{10,58,59}

In assenza di studi comparativi che dimostrino l'uguale biodisponibilità ed efficacia dell'adrenalina somministrata per vie diverse da quella muscolare (ad es. sublinguale, inalatoria), quest'ultima rimane la via di somministrazione di scelta per la rapidità con la quale il farmaco viene assorbito e per il minor rischio di effetti avversi rispetto alla somministrazione e.v.^{1,60} La somministrazione va effettuata nella superficie

anterolaterale della coscia^{1,10,31} in corrispondenza del muscolo vasto laterale del quadricipite⁶¹. La somministrazione intramuscolare a livello deltoideo e la somministrazione sottocutanea non sono raccomandate per tassi di assorbimento più lenti.^{10,31,62,63} La somministrazione per via intramuscolare è considerata di facile esecuzione e in generale sicura.^{10,60}

In ambiente ospedaliero l'adrenalina va somministrata per via intramuscolare alla dose 0,01 mg/kg di peso corporeo in soluzione acquosa 1:1.000 (1 mg/ml), fino a un massimo di 0,5 mg per soggetti con peso uguale o superiore ai 50 kg.^{1,60}

Nei casi in cui non sia disponibile un peso corporeo recente o non sia rapidamente misurabile, è possibile adottare dei dosaggi standard in base all'età.^{10,31}

Nel caso di episodi di anafilassi al di fuori dell'ospedale e/o dei presidi sanitari, il paziente, opportunamente addestrato, deve utilizzare l'adrenalina per via intramuscolare tramite autoiniettore predosato. Al momento sul mercato sono disponibili tre autoiniettori di adrenalina in confezioni predosate da 0,15 mg, da 0,30 mg e da 0,50 mg. L'autoiniettore è da considerarsi sicuro, più veloce e poco incline a provocare errori nell'utilizzo rispetto alla somministrazione di adrenalina con siringa.^{1,10}

Gli autoiniettori vanno protetti, per quanto possibile, dalle sollecitazioni termiche ambientali e si consiglia di conservarli secondo le raccomandazioni del produttore, in genere a una temperatura ambientale di circa 25°C, con escursioni consentite da 15°C a 30°C.^{1,10} A tale proposito Rachid et al. sottolineano che la conservazione dell'autoiniettore a temperature troppo elevate (ad es. 70°C) può accelerare la degradazione dell'adrenalina contenuta con il rischio di erogare dosi significativamente più basse rispetto a quelle indicate in etichetta.⁶⁴

La Task Force dell'EAACI suggerisce di utilizzare il dosaggio da 0,15 mg di adrenalina con autoiniettore in bambini di peso compreso tra 7,5 kg e 25-

30 kg, il dosaggio di 0,3 mg in bambini di peso oltre i 25-30 kg e almeno quello da 0,3 mg negli adolescenti.^{1,10}

Nel relativamente raro caso di un neonato di peso inferiore a 7,5 kg a rischio di anafilassi, può essere utilizzata una siringa pre-riempita e una dose di adrenalina di 0,01 mg/kg invece di un autoiniettore. Per adolescenti e adulti, si raccomanda un dispositivo da 0,3 mg, sebbene un dispositivo da 0,5 mg possa essere considerato in caso di paziente in sovrappeso o che ha avuto un episodio precedente di anafilassi potenzialmente letale. In un contesto clinico, se un paziente si presenta con un'anafilassi grave, può essere considerata una dose maggiore (ad esempio, 0,5 mg o 0,3 mg ripetuta per un adolescente più grande o un adulto).^{1,10}

In assenza di miglioramento clinico dopo 5-10 minuti dalla prima dose di adrenalina intramuscolare è indicato ripetere la somministrazione di adrenalina intramuscolare^{10,58} per una o due volte, sebbene la terza somministrazione si renda raramente necessaria.^{10,60}

Qualunque siano le condizioni del paziente congiuntamente all'esecuzione di adrenalina o subito dopo va contattato il 112 per il trasporto in ospedale.

L'anafilassi può causare ipovolemia secondaria a vasodilatazione e aumento della permeabilità vascolare che a sua volta porta a maggiore rischio di collasso cardiocircolatorio.^{10,65}

È stato riportato in letteratura che anche reazioni lievi e moderate possono essere accompagnate da una riduzione del volume circolatorio sebbene non clinicamente evidente in quanto compensato da un aumento della frequenza cardiaca.^{10,65} L'adrenalina potrebbe non essere efficace se la volemia non viene ristabilita, per cui il ripristino dei liquidi la aiuta a essere liberata più rapidamente rendendo più veloce la ripresa clinica del paziente.^{1,10,65}

È quindi raccomandata la somministrazione di fluidi per via endovenosa in corso di reazioni anafilattiche, indipendentemente dalla presenza di coinvolgimento del circolo.^{10,65} In caso di ipotensione importante o instabilità cardiocircolatoria l'adrenalina per via intramuscolare può non essere sufficiente, in tali casi può essere necessaria la somministrazione di adrenalina per via endovenosa, ma questo richiede una gestione intensivistica con monitoraggio in continuo dei parametri vitali per la possibile comparsa di aritmie o ischemie fatali.^{10,31,65}

In caso di ipotensione o instabilità cardiocircolatoria è indicato somministrare boli per via endovenosa o intraossea, se vi è difficoltà nel reperire l'accesso vascolare, di soluzione fisiologica (20 ml/kg) o cristalloidi (10-20 ml/kg, massimo 500 ml per bolo).^{1,10,31}

Infatti, l'adrenalina potrebbe non essere efficace se non viene ristabilita la volemia, infatti un adeguato circolo permette la diffusione del farmaco e conseguentemente una più veloce ripresa clinica del paziente.^{1,10,65}

Gli antistaminici sistemici hanno dimostrato efficacia sui sintomi cutanei ma non sui sintomi respiratori, cardiovascolari o gastrointestinali.¹

Gli antistaminici pertanto sono considerati farmaci di seconda-terza linea poiché iniziano ad agire 30 minuti dopo la somministrazione con un picco dopo 1-2 ore e non sono in grado di stabilizzare o prevenire la degranolazione dei mastociti.^{1,10,31} Non prevengono, inoltre, la comparsa di sintomi respiratori e/o cardiovascolari o di una reazione bifasica e pertanto possono risultare utili solo nel trattamento dei sintomi cutanei (orticaria e prurito in particolare).^{10,29}

È preferibile utilizzare antistaminici orali non sedativi di seconda generazione (cetirizina e rupatadina) e non quelli di prima generazione che causano sedazione e sonnolenza per ridurre il rischio che tali effetti collaterali possano essere confusi con i sintomi dell'anafilassi,^{10,65} inoltre non

è consigliabile la loro somministrazione in bolo rapido per via endovenosa per il pericolo di peggioramento dell'ipotensione.^{10,66}

In letteratura sono riportati casi di assunzione domiciliare di antistaminici in corso di anafilassi che hanno ritardato l'accesso a strutture sanitarie e di conseguenza il tempestivo trattamento con adrenalina e pertanto, poiché i sintomi cutanei rispondono anche all'adrenalina intramuscolo, gli antistaminici non sono raccomandati fintanto che la reazione acuta non è stata adeguatamente trattata con interventi terapeutici più appropriati.^{10,31,65}

Per quanto riguarda i glucocorticoidi sono comunemente usati nell'anafilassi con lo scopo di controllare i sintomi prolungati e prevenire anafilassi bifasiche, ma le prove della loro efficacia sono limitate.¹

Ad oggi, tuttavia, i corticosteroidi sono utilizzati nel trattamento in acuto dell'anafilassi molto più frequentemente dell'adrenalina, con conseguente ritardo nella somministrazione di quest'ultima.⁶⁷ A tale proposito esistono in letteratura sempre maggior evidenze su come i corticosteroidi non debbano essere considerati come farmaci di prima scelta soprattutto per la latenza d'azione di 4-6 ore dalla loro somministrazione e, secondariamente, per la loro scarsa efficacia nella prevenzione delle reazioni bifasiche e dei sintomi prolungati e nella riduzione della severità della reazione.^{1,10,65}

La somministrazione di corticosteroidi è invece raccomandata come seconda linea nel trattamento dell'anafilassi in caso di shock, anafilassi refrattaria a due dosi di adrenalina e asma non controllato.^{10,68}

I beta-2 agonisti per via inalatoria, salbutamolo in particolare, non prevengono, né migliorano l'ostruzione delle vie aeree superiori, l'ipotensione o lo shock, ma devono essere considerati utili in presenza di ostruzione bronchiale. In presenza di sintomi lievi o moderati, si possono

usare dispositivi MDI mediante distanziatore; al contrario, in caso di sintomi severi è preferibile utilizzare la somministrazione tramite aerosol.^{1,10,65}

Nel trattamento dell'anafilassi l'uso di beta-2 agonisti è quindi raccomandato dopo l'adrenalina intramuscolo, in presenza di sintomi delle basse vie aeree.^{10,65,68}

La somministrazione di ossigeno attraverso device e flussi appropriati va attuato nei pazienti con distress respiratorio associato a desaturazione.^{1,65}

Monitoraggio e dimissione del paziente

Sebbene la probabilità sia bassa, i pazienti con anafilassi possono essere a rischio di reazioni prolungate o di sviluppare reazioni bifasiche. Il gruppo di lavoro EEACI suggerisce che i pazienti debbano essere monitorati per almeno 6-8 ore in caso di compromissione respiratoria e per almeno 12-24 ore in caso di ipotensione.^{1,10}

Si consiglia di allungare il tempo di osservazione in presenza di fattori specifici di rischio. I fattori di rischio legati al paziente sono: asma grave o non controllata, difficoltà nel tornare in PS, pregressa anafilassi bifasica; i fattori di rischio legati alla reazione sono: reazione multiorgano, grave interessamento respiratorio, necessità di più di una dose di adrenalina, reazione causata da allergeni il cui assorbimento sia prolungato, anafilassi da causa ignota.^{1,10}

Prima della dimissione è necessario valutare il rischio di reazioni future e prescrivere autoiniettori di adrenalina a coloro che sono a rischio di recidiva. Bisogna fornire ai pazienti consigli scritti riguardanti le misure di evitamento degli allergeni e istruzioni su quando e come utilizzare l'autoiniettore di adrenalina.¹

Infine, bisogna inviare i pazienti ad uno specialista in allergologia per indagare i possibili fattori causali.¹

Indicazioni per la prescrizione di adrenalina autoiniettabile

Le linee guida EAACI del 2021 forniscono le indicazioni per la prescrizione dell'autoiniettore di adrenalina a quei pazienti allergici che, per evidenze anamnestiche, coinvolgimento di particolari allergeni o predisposizione individuale, sono a rischio di sviluppare anafilassi, in modo tale da poter intervenire rapidamente sul territorio con il farmaco salvavita.¹ Le linee guida distinguono raccomandazioni assolute e raccomandazioni relative alla prescrizione come sotto riportato nella *tabella 2*.

Raccomandazioni assolute e relative alla prescrizione di adrenalina in età pediatrica
Raccomandazioni assolute
Precedente anafilassi da alimenti, lattice o aeroallergeni
Precedente anafilassi indotta da esercizio
Precedente anafilassi idiopatica
Concomitante asma persistente non controllata o moderato-severa o concomitante allergia alimentare*
Allergia al veleno di imenotteri in pazienti con coinvolgimento più esteso rispetto al solo apparato muco-cutaneo o a elevato rischio di riesposizione
Durante e dopo l'immunoterapia per il veleno di imenotteri in pazienti con reazioni più estese rispetto al solo apparato muco-cutaneo e rischio di recidiva
Mastocitosi sistemica con coinvolgimento cutaneo severo (> 50%) e aumentato livello di triptasi seriche (> 20 ng/ml) e con forma bollosa nei primi tre anni di vita
Raccomandazioni relative
Pregressa reazione lieve o moderata ad alimenti* noti per essere associati con reazioni anafilattiche nell'area geografica di appartenenza
Adolescenti con reazioni allergiche ad alimenti di grado lieve-moderato*
Distanza dall'ospedale o frequenti viaggi all'estero in caso di reazioni lievi-moderate ad alimenti, veleno di imenotteri, lattice o aeroallergeni
Pregressa reazione lieve-moderata a tracce di alimento*
Pazienti con allergia al veleno di imenotteri o allergia a farmaci con coinvolgimento più esteso rispetto al solo muco-cutaneo e concomitante malattia cardiovascolare
Immunoterapia orale per alimenti
* A eccezione della "pollen food syndrome" a meno di anamnesi positiva per sintomi sistemici.

Tabella 2. Raccomandazioni assolute e relative alla prescrizione di adrenalina (da EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update))

L'Agencia Europea per i Medicinali (EMA)⁶⁹ ha recentemente sottolineato la possibilità di prescrivere due autoiniettori per ogni paziente, indicazione ripresa anche dalle linee guida EAACI e sostenuta da alcune evidenze.¹ Tale precauzione è utile per l'occasionale rischio di mancata somministrazione per guasto tecnico dell'autoiniettore, di erronea sede di somministrazione del farmaco e per la possibile necessità di due dosi successive di adrenalina (fino al 10% dei casi di anafilassi).^{1,10}

Educazione e training sull'utilizzo del dispositivo autoiniettabile dei pazienti e delle famiglie

La Task Force EAACI raccomanda di fornire una formazione strutturata e completa per migliorare la conoscenza e l'uso degli autoiniettori di adrenalina nei soggetti a rischio di anafilassi. Esistono, infatti, evidenze dalla ricerca e dall'esperienza clinica che le informazioni e il supporto, se ripetuti, aiutano i pazienti a essere più informati e di conseguenza più sicuri nella gestione dei trigger e nella risposta in caso di emergenza.^{1,10,70,71}

Alcuni autori sottolineano che solo la metà dei pazienti con anafilassi ricorrente è in grado di utilizzare correttamente l'autoiniettore di adrenalina, nonostante siano stati istruiti sia visivamente, che verbalmente da personale addestrato e siano stati forniti di documentazione cartacea.^{10,71,72} Questo è spesso legato ad un mancato riconoscimento dei sintomi dell'anafilassi, ad una mancanza di disponibilità di autoiniettori e ad una mancanza di familiarità con le tecniche adeguate alla somministrazione.^{10,73}

Un'altra considerazione da fare riguarda l'importanza della sensibilizzazione e dell'educazione dei caregiver. Poiché la maggior parte delle reazioni anafilattiche (87%) si verifica a casa o in presenza di membri della famiglia, i genitori in particolare, ma anche chi quotidianamente si trova a gestire un

soggetto a rischio (baby-sitter, personale scolastico...) dovrebbero essere istruiti adeguatamente.^{10,73}

Nuove frontiere farmacologiche

Il 22 agosto 2024 l'EMA ha autorizzato la commercializzazione di Eurneffy⁷⁴ in tutta l'Unione Europea. Eurneffy è un medicinale utilizzato per il trattamento di emergenza della anafilassi. Può essere utilizzato negli adulti e nei bambini che pesano 30 kg o più.

Eurneffy è uno spray nasale che contiene una singola dose da 2 mg di epinefrina e deve essere somministrato all'interno di una narice ai primi segni di una grave reazione allergica.

È consigliato portare sempre con sé due spray nasali di Eurneffy per affrontare una reazione allergica grave. Se dopo la prima dose non c'è miglioramento entro circa 10 minuti, o se i sintomi tornano o peggiorano, si deve somministrare una seconda dose nella stessa narice, insieme ad un aiuto medico. I dati hanno mostrato che Eurneffy viene ben assorbito dalla mucosa nasale e si distribuisce rapidamente nei tessuti corporei. Gli effetti di Eurneffy sono comparabili a quelli delle forme iniettabili di adrenalina.

Eurneffy è stato autorizzato nell'UE perché l'Agenzia Europea dei Medicinali ha riconosciuto che rappresenta un'alternativa utile alle forme iniettabili di adrenalina per il trattamento delle reazioni allergiche gravi.

Obiettivi

Gli obiettivi principali del nostro studio sono:

- Descrivere le caratteristiche dei pazienti pediatrici con anafilassi che afferiscono nei vari Pronti Soccorsi del Gaslini Diffuso
- Descrivere quali sono gli agenti causali e in particolare quali sono gli alimenti più rilevanti che causano anafilassi

- Dimostrare se ci sono differenze nella gestione e nel trattamento dei pazienti che hanno presentato anafilassi nei vari Pronti Soccorsi del Gaslini Diffuso
- Promuovere l'utilizzo routinario del dosaggio della triptasi in acuto e della triptasi basale per la diagnosi di anafilassi
- Dimostrare se esiste una correlazione tra elevati livelli di triptasi in acuto e ipotensione
- Dimostrare se esiste una correlazione tra elevati livelli di triptasi in acuto e gravità della reazione anafilattica
- Cercare di standardizzare l'utilizzo dei codici ICD-9-CM della Scheda di Dimissione Ospedaliera
- Aggiornamento, promozione e divulgazione del protocollo condiviso " Diagnosi e terapia dell'anafilassi" in tutte le sedi del Gaslini Diffuso

Materiali e Metodi

Disegno dello studio e Centri partecipanti

Il disegno del nostro studio è multicentrico retrospettivo osservazionale.

I Centri coinvolti sono 5, l'IRCSS G. Gaslini di Genova in particolare il Centro di Allergologia in collaborazione con l'UOC Pediatria d'Urgenza e Pronto Soccorso (Centro Hub), e i 4 Centri Spoke del Gaslini Diffuso, in particolare la UOC Pediatria e Neonatologia Gaslini Tigullio, la UOC Pediatria e Neonatologia Gaslini Savona-Pietra Ligure, la UOC Pediatria e Neonatologia Gaslini La Spezia, la UOC Pediatria e Neonatologia Gaslini Imperia.

Al Centro Hub è stato richiesto l'elenco dei pazienti dimessi dal Pronto Soccorso dal 1° gennaio 2013 al 31 dicembre 2023 con i codici ICD-9-CM della Scheda di Dimissione Ospedaliera sotto riportati.

A tutti i Centri Spoke è stato richiesto l'elenco dei pazienti dimessi nei vari Pronti Soccorsi nel periodo dal 1° gennaio 2022 al 31 dicembre 2023 con i codici ICD-9-CM della Scheda di Dimissione Ospedaliera sotto riportati.

Il sistema di classificazione ICD-9-CM (2007) non presenta un codice specifico per la anafilassi, pertanto, l'elenco dei codici ICD-9-CM della Scheda di Dimissione Ospedaliera dal Pronto Soccorso richiesti agli Uffici SDO di tutti e 5 i Centri sono riportati in *tabella 3*.

ICD-9-CM	Descrizione del codice
9950	altro shock anafilattico non classificato altrove
99560	shock anafilattico da alimento non specificato
99561	shock anafilattico da arachidi
99562	shock anafilattico da crostacei
99563	shock anafilattico da frutti e vegetali
99564	shock anafilattico da noci o nocciole e da semi
99565	shock anafilattico da pesce
99566	shock anafilattico da additivi alimentari
99567	shock anafilattico da derivati del latte
99568	shock anafilattico da uova
99569	shock anafilattico da altro alimento specificato
9994	shock anafilattico da siero, non classificato altrove
9953	allergia non specificata non classificata altrove
99527	altra allergia ai farmaci
7080	orticaria allergica
7081	orticaria idiopatica
7089	orticaria non specificata
99520	altri e non specificati effetti avversi di farmaci medicinali e prodotti biologici non specificati
99522	effetti avversi dell'anestesia non specificati

99529	altri effetti avversi non specificati di altri farmaci, medicinali e prodotti biologici
99589	altri effetti avversi specificati non classificati altrove

Tabella 3. Elenco ICD-9-CM richiesti

Criteri di inclusione e di esclusione

I criteri di inclusione dello studio sono: avere una età compresa tra i 0 e i 16 anni ed avere ricevuto una diagnosi di anafilassi in accordo con i criteri clinici indicativi di anafilassi secondo Sampson et al. del 2006, attraverso una revisione retrospettiva delle cartelle cliniche, selezionando i codici ICD-9-CM della Scheda di Dimissione Ospedaliera indicativi di reazione allergica o suggestivi di anafilassi.

I criteri di esclusione, invece, sono non aver soddisfatto i criteri clinici indicativi di anafilassi secondo Sampson et al. del 2006 attraverso una revisione retrospettiva delle cartelle cliniche.

Raccolta dei dati

I dati sono stati raccolti mediante un database Excell in cui abbiamo riportato le caratteristiche principali dei bambini che abbiamo studiato: data di nascita, sesso, età all'evento, presenza di pregressa anafilassi, modalità di accesso in Pronto Soccorso, classe di allergene causale, allergene causale, tipologia di coinvolgimento clinico (mucocutaneo, respiratorio, gastrointestinale, cardiovascolare), anafilassi bifasica, tipologia di anafilassi, severity grading system, osservazione ospedaliera, dosaggio della triptasi in acuto, dosaggio della triptasi basale, triptasi in acuto > triptasi basale x1.2 + 2 ng/ml, terapia eseguita (adrenalina IM, antistaminico, corticosteroide, salbutamolo o adrenalina in aerosol, bolo di riempimento), prescrizione di adrenalina autoiniettabile alla dimissione dal Pronto Soccorso e codice ICD-9-CM utilizzato per la dimissione.

Risultati

Nel nostro studio sono stati inclusi complessivamente 168 pazienti, di cui 54 femmine (32.1%) e 114 maschi (67.9%) (figura 3); l'età media di presentazione dell'episodio acuto di anafilassi è di 7.1 anni (ds 4.9).

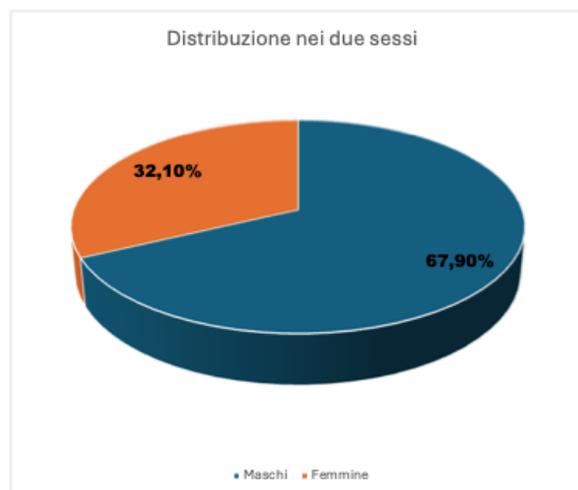


Figura 3. Distribuzione nei due sessi

Le caratteristiche descrittive della popolazione sono rappresentate nella tabella 4.

Sesso	Femmine	54 (32.1%)
	Maschi	114 (67.9%)
Età media all'evento in anni (DS)		7.1 (4.90)
Pregressa anafilassi	No	126 (75.0%)
	Sì	42 (25.0%)
Tipologia di allergene	Non noto	10 (6.0%)
	Alimenti	139 (82.7%)
	Farmaci	14 (8.3%)
	Veleno di imenotteri	5 (3.0%)
Allergeni alimentari più frequenti	Latte	43 (30.9%)
	Uovo	16 (11.5%)
	Noce	11 (7.9%)
	Crostacei	9 (6.5%)
	Kiwi	8 (5.8%)
Modalità di accesso in pronto soccorso	Trasporto privato	96 (57.8%)

	Ambulanza	70 (42.2%)
Desaturazione	No	129 (77.7%)
	Sì	37 (22.3%)
Bradycardia	No	162 (99.4%)
	Sì	1 (0.6%)
Ipotensione	No	99 (75.6%)
	Sì	32 (24.4%)
Coinvolgimento mucocutaneo	No	7 (4.2%)
	Sì	159 (95.8%)
Coinvolgimento respiratorio	No	58 (34.9%)
	Sì	108 (65.1%)
Coinvolgimento gastrointestinale	No	72 (43.4%)
	Sì	94 (56.6%)
Coinvolgimento cardiovascolare	No	125 (75.3%)
	Sì	41 (24.7%)
Anafilassi bifasica	No	157 (94.6%)
	Sì	9 (5.4%)
Tipologia di anafilassi	Tipo 1	31 (18.7%)
	Tipo 2	133 (80.1%)
	Tipo 3	2 (1.2%)
Severity grading system	Grado 1	0 (0.0%)
	Grado 2	39 (23.5%)
	Grado 3	31 (18.7%)
	Grado 4	87 (52.4%)
	Grado 5	9 (5.4%)
Ospedalizzazione > 12h	No	34 (20.5%)
	Sì	132 (79.5%)
Durata media della osservazione in ore (DS)		32.9(27.88)
Ricovero in Terapia intensiva	No	159 (95.8%)
	Terapia intensiva	1 (0.6%)
	Terapia semintensiva	6 (3.6%)
Dosaggio triptasi in acuto e basale		20 (12.0%)
Dosaggio triptasi in acuto	Sì	72 (43.4%)
	No	96 (56.6%)
Dosaggio triptasi basale	Sì	35 (21.1%)
	No	133 (78.9%)
Triptasi in acuto > triptasi basale x 1.2 + 2 ng/ml	No	1 (5.0%)
	Sì	19 (95.0%)
Adrenalina intramuscolo	No	108 (65.1%)
	Sì	58 (34.9%)
Steroide	No	21 (12.7%)
	Sì	145 (87.3%)
Antistaminico	No	18 (10.8%)

	Sì	148 (89.2%)
Aerosol	No	98 (59.0%)
	Salbutamolo	47 (28.3%)
	Adrenalina	21 (12.7%)
Ossigenoterapia	No	162 (97.6%)
	Sì	4 (2.4%)
Bolo/infusione in continuo con soluzione fisiologica	No	126 (75.9%)
	Sì	40 (24.1%)
Adrenalina somministrata prima del PS	No	145 (87.3%)
	Sì	21 (12.7%)
Adrenalina somministrata in PS	No	123 (74.1%)
	Sì	41 (23.5%)
Adrenalina autoiniezzabile prescritta alla dimissione	No	85 (51.2%)
	Sì	44 (26.5%)
	No, peso <10kg	2 (1.2%)
	Già prescritta	35 (21.1%)

Tabella 4. Descrizione dei pazienti: i risultati sono espressi in valore assoluto e con frequenza relativa oppure come media con deviazione standard

Nel 75% dei casi l'episodio descritto era il primo episodio di anafilassi presentato dal paziente. (Figura 4)

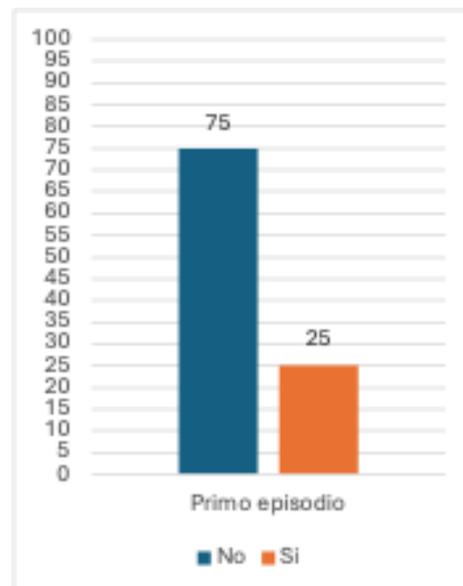


Figura 4. Primo episodio manifestato

Gli allergeni più frequentemente coinvolti negli episodi di anafilassi sono risultati gli alimenti (82.7%), seguiti dai farmaci (8,3%) e dal veleno di imenotteri (3%); nel 6% dei casi non è stato possibile indentificare la classe dell'allergene causale la manifestazione allergica. (Figura 5)



Figura 5. Tipologia di allergene responsabile

Gli alimenti causano anafilassi nel 95.7% dei casi nei pazienti di età inferiore a 6 anni, nel 75.7% dei casi dei pazienti con età compresa tra i 6 e i 12 anni e nel 67.9% dei casi nei pazienti di età superiore ai 12 anni. I farmaci causano anafilassi nel 2.9% dei casi nei pazienti di età inferiore a 6 anni, nel 8.6% dei casi dei pazienti con età compresa tra i 6 e i 12 anni e nel 21.4 % dei casi nei pazienti di età superiore ai 12 anni. Le punture da imenottero causano anafilassi, nel 5.7% dei casi dei pazienti con età compresa tra i 6 e i 12 anni e nel 3.6% dei casi nei pazienti di età superiore ai 12 anni, mentre non si sono registrati casi nei pazienti di età inferiore a 6 anni.

La anafilassi da causa non nota si sono verificate nel 1.4% dei casi nei pazienti di età inferiore a 6 anni, nel 10% dei casi dei pazienti con età compresa tra i 6 e i 12 anni e nel 7.1% dei casi nei pazienti di età superiore ai 12 anni. (Figura 6)

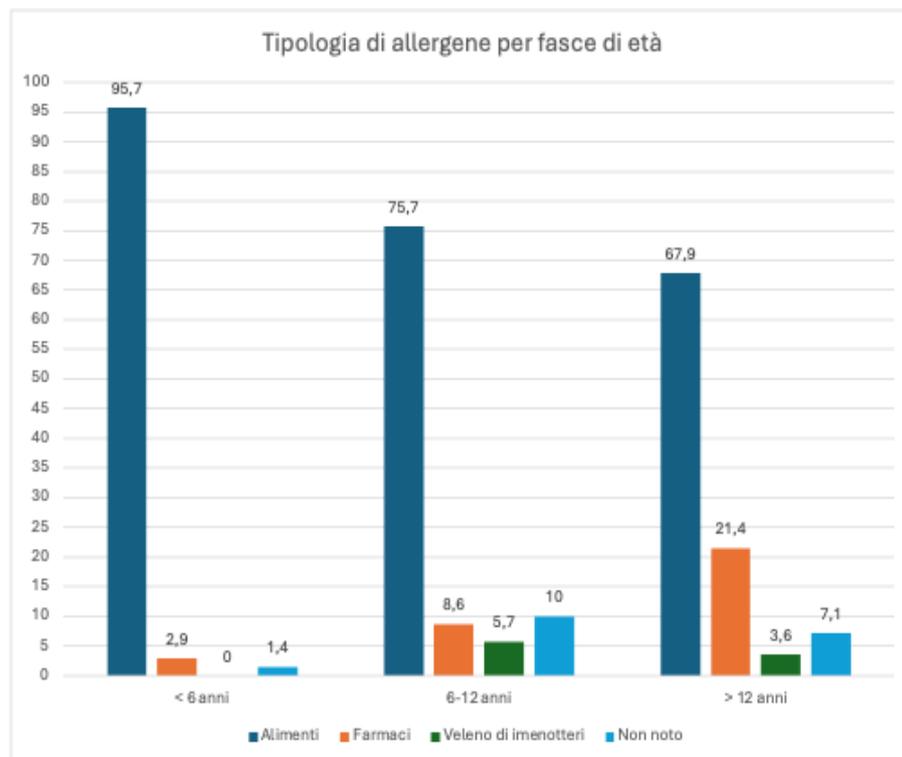


Figura 6. Tipologia di allergene che causa anafilassi secondo le diverse fasce di età

Il latte (proteine del latte vaccino) rappresenta l'allergene che più frequentemente causa anafilassi di tipo alimentare (30,9%), cui fa seguito l'uovo (11,5%), la noce (7,9%), i crostacei (6,5%) ed infine il kiwi (5,8%). (Figura 7)

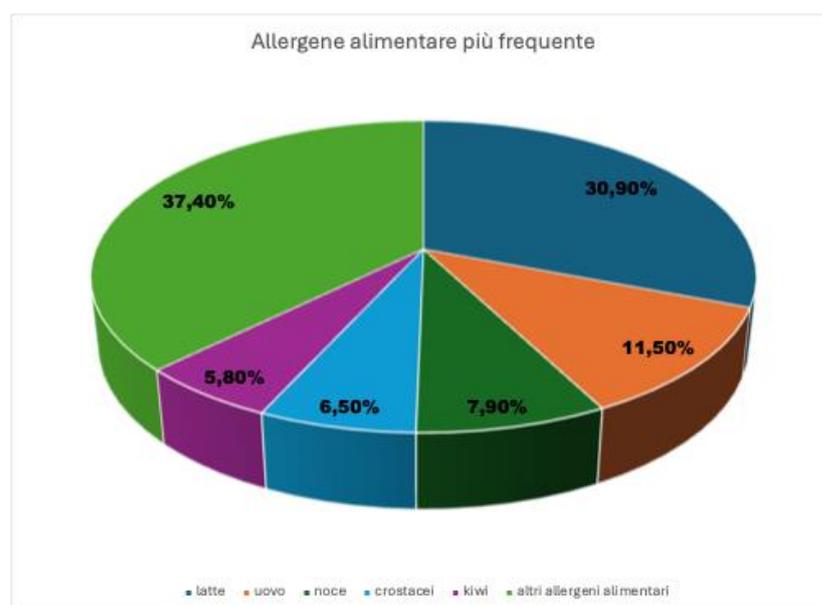


Figura 7. Allergeni alimentari più frequenti

La modalità di accesso presso i vari Pronto Soccorsi è avvenuta maggiormente attraverso mezzo privato (57.8%) piuttosto che attraverso mezzo di soccorso (42.2%). (Figura 8)

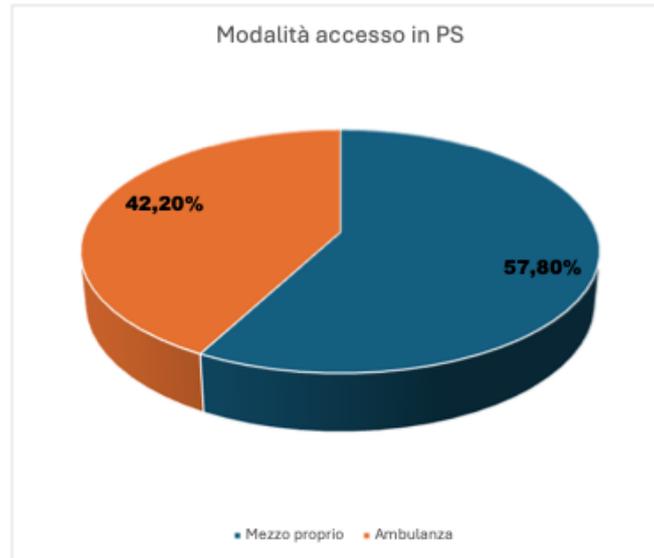


Figura 8. Modalità di accesso in pronto soccorso

Dal punto di vista della sintomatologia clinica prevale il coinvolgimento cutaneo (95.8%), seguito dal coinvolgimento respiratorio (65.1%), dal coinvolgimento gastrointestinale (56.6%) e dal coinvolgimento cardiovascolare (24.7%). (Figura 9)

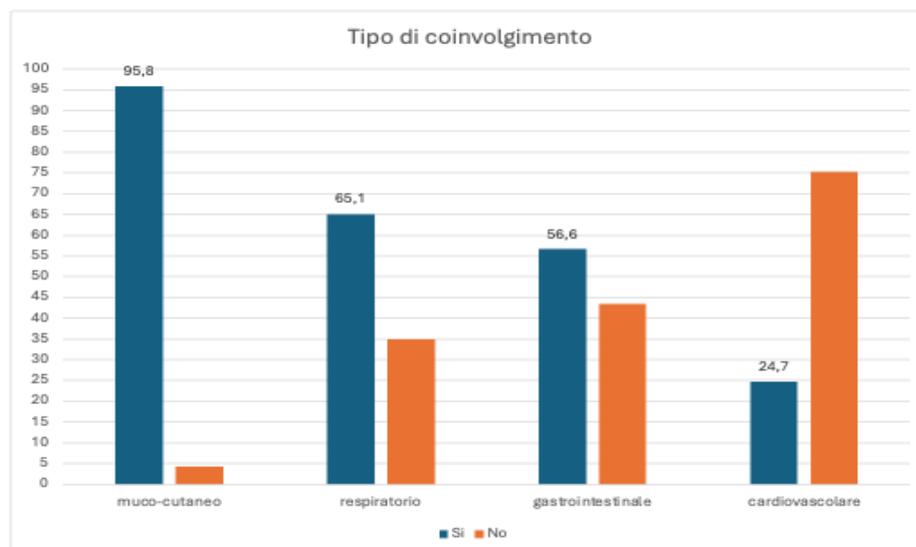


Figura 9. Tipo di coinvolgimento clinico

In accordo con lo score Severity Grading System for acute allergic reaction di Dribin et al, avendo escluso dalla casistica le reazioni allergiche lievi di Grado 1, non definibili come anafilassi, il 23.5% dei casi ha presentato una reazione di grado 2, il 18.7% di grado 3, il 52.4% di grado 4, e il 5.4% di grado 5. (Figura 10)

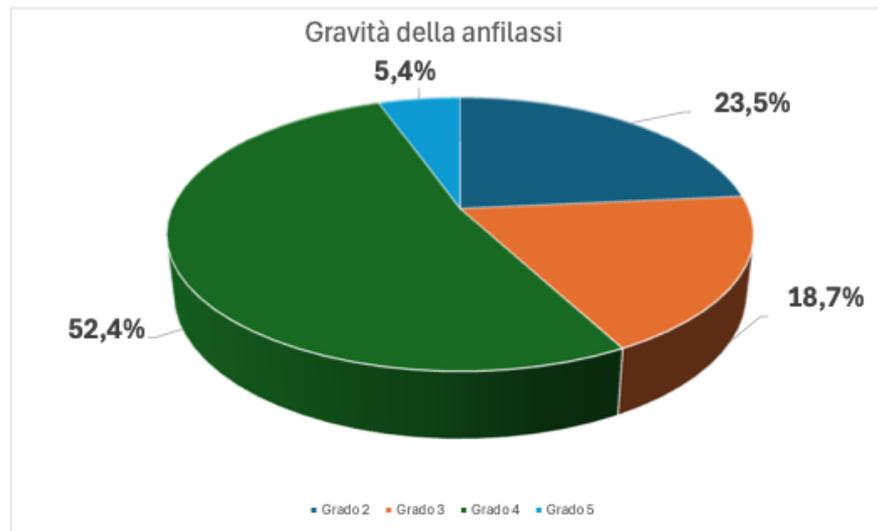


Figura 10. Gravità della anafilassi secondo lo score Severity Grading System for acute allergic reaction

Nel 79.5% dei casi è stata eseguita una osservazione ospedaliera superiore o uguale alle 12 h. (Figura 11) Durante la osservazione ospedaliera, nel 5.4% dei casi è stata riscontrata anafilassi bifasica.

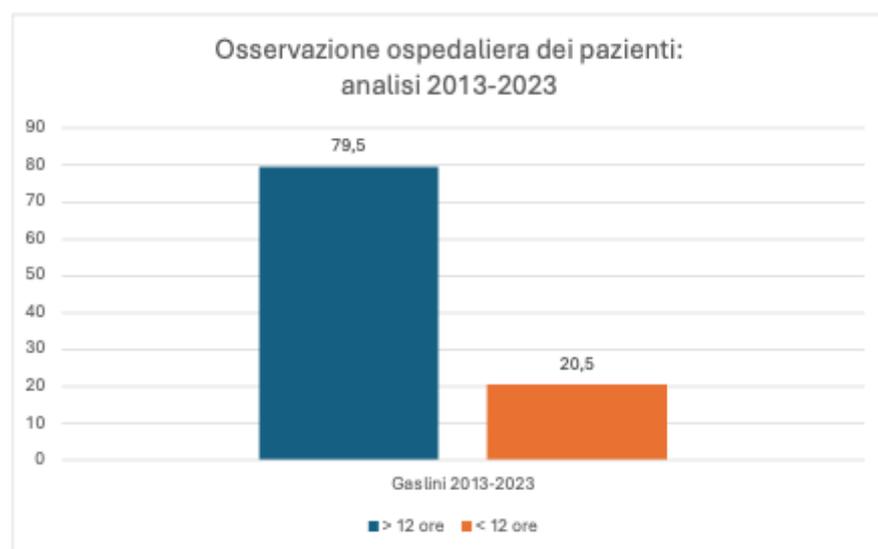


Figura 11. Osservazione ospedaliera analisi 2013-2023

Il dosaggio della triptasi in acuto (entro le 2 ore dalla insorgenza della reazione) è stato eseguito nel 43.4% dei casi mentre il dosaggio della triptasi basale (dopo 24 ore dalla risoluzione dei sintomi) è stato eseguito nel 21.1% dei casi. Solo 20 pazienti hanno eseguito il dosaggio di entrambe le triptasi (12%); in tali pazienti l'equazione della Working Conference nel 2010 triptasi in acuto $> (\text{triptasi basale} \times 1.2) + 2 \text{ ng/ml}$ è stata rispettata nel 95% dei casi. (Figura 12)

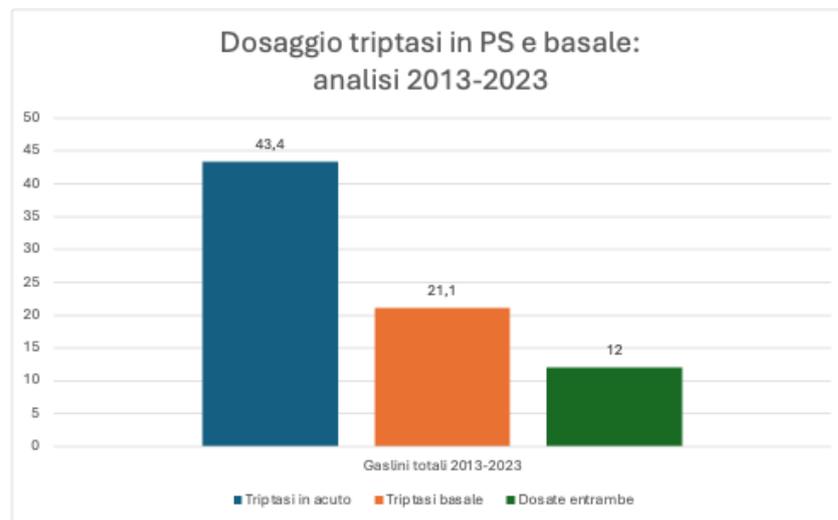


Figura 12. Dosaggio della triptasi nel periodo 2013-2023

Il valore della triptasi in acuto è maggiore nei pazienti che hanno presentato ipotensione rispetto ai pazienti che non hanno presentato ipotensione in maniera statisticamente significativa (Mann-Withney U test $p= 0.017$). (Figura 13)

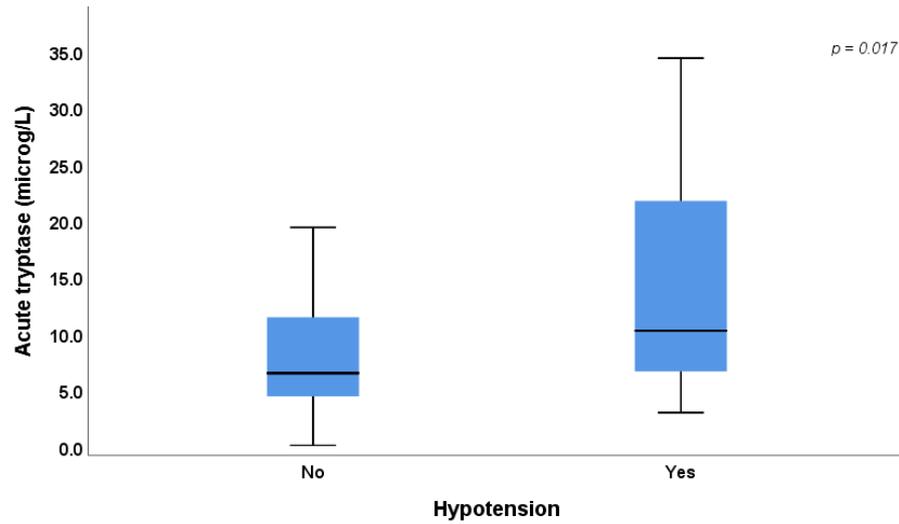


Figura 13. Correlazione tra valori della triptasi in acuto e ipotensione

Il valore della triptasi in acuto invece, sembrerebbe non correlare in maniera statisticamente significativa con la gravità dell'anafilassi (Kruskal-Wallis test $p=0.32$). (Figura 14)

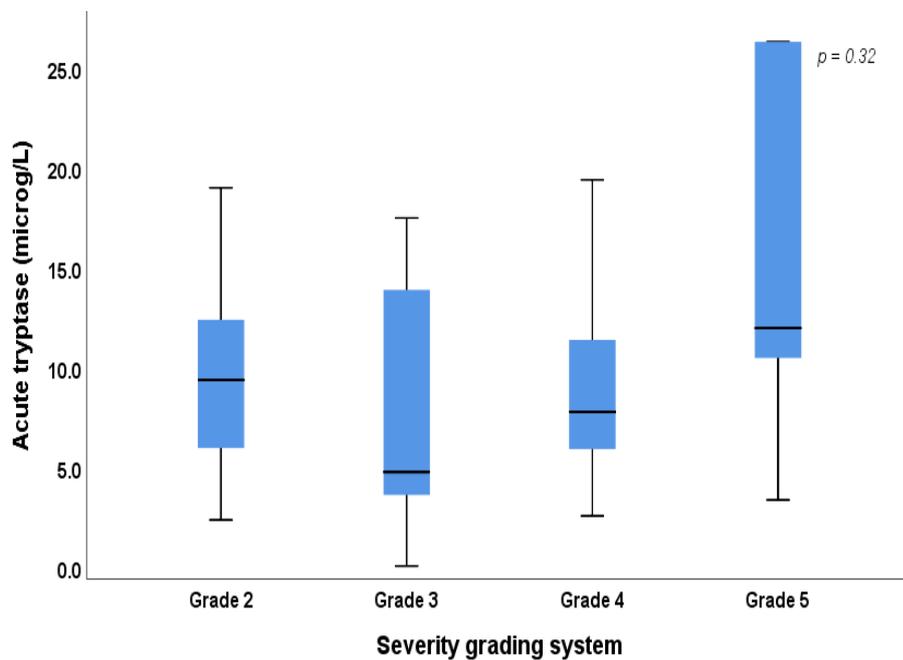


Figura 14. Correlazione tra valori della triptasi in acuto e gravità della anafilassi

Dal punto di vista del trattamento la adrenalina intramuscolo, farmaco di prima scelta nel trattamento della anafilassi, è stata somministrata nel

34.9% dei casi, gli steroidi nel 87.3% dei casi, gli antistaminici nel 89.2% casi, la terapia aerosolica con salbutamolo nel 28.3% dei casi e la terapia aerosolica con adrenalina nel 12.7% dei casi, la ossigenoterapia nel 2.4% dei casi e la infusione di liquidi nel 24.1% dei casi. (Figura 15)

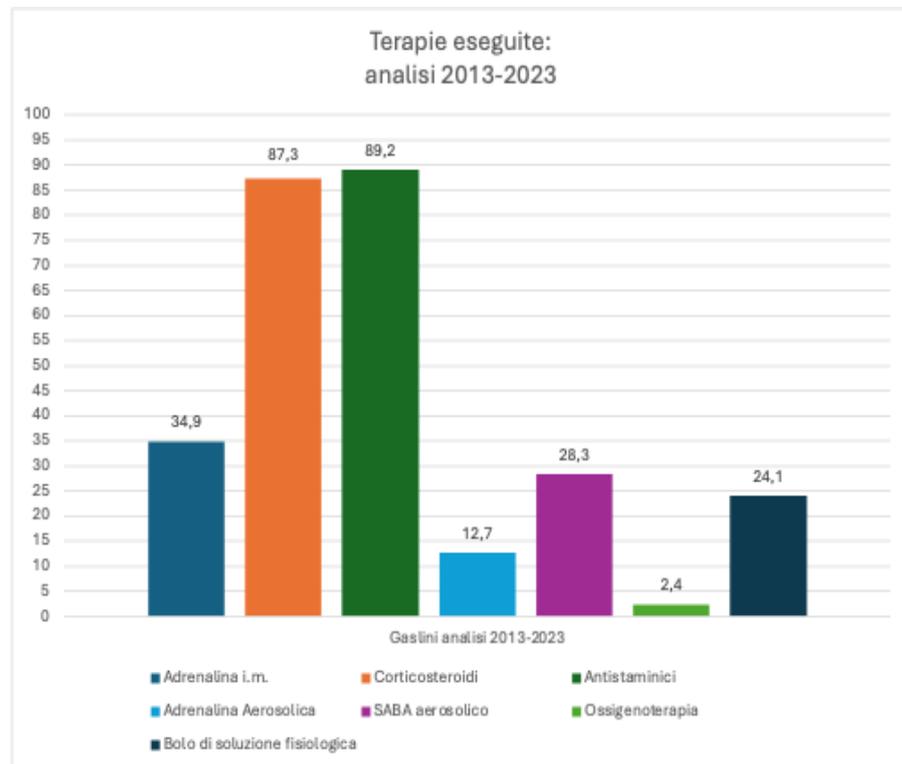


Figura 15. Terapie eseguite analisi 2013-2023

La prescrizione di adrenalina autoiniettabile alla dimissione dal pronto soccorso è avvenuta nel 26.5% dei casi, nel 1.2% dei casi non è stata prescritta per un peso corporeo inadeguato mentre nel 21.1% dei casi il paziente era già dotato di autoiniettore di adrenalina. (Figura 16)

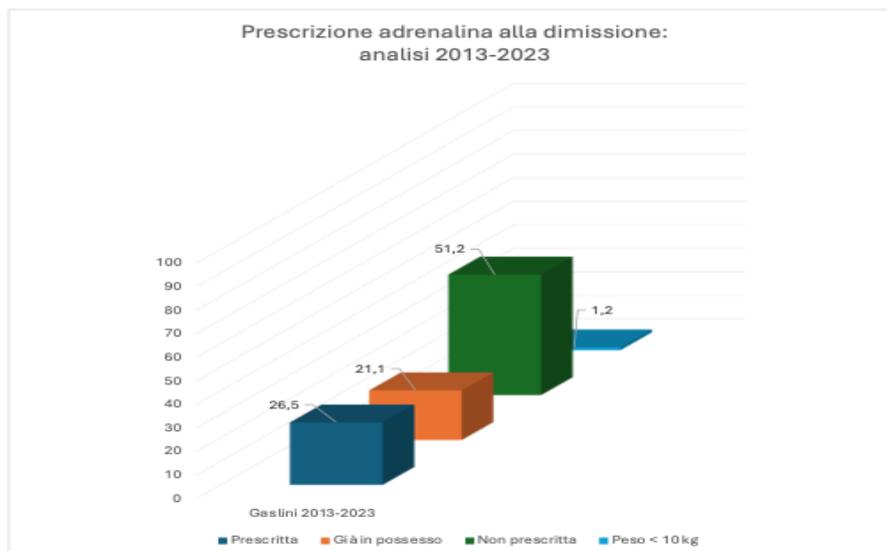


Figura 16. Prescrizione di adrenalina autoiniezzabile analisi 2013-2023

I 5 codici ICD-9 della Scheda di Dimissione Ospedaliera maggiormente utilizzati sono risultati: ICD-9 9953 (allergia non specificata, non classificata altrove) nel 37.3% dei casi, seguita dall'ICD-9 7080 (orticaria allergica) nel 10.9%, dall'ICD-9 99567 (shock anafilattico da derivati del latte) nel 9.6% dei casi ed infine dall'ICD-9 99560 (shock anafilattico da alimento non specificato) nel 7.2% dei casi. (Figura 17)

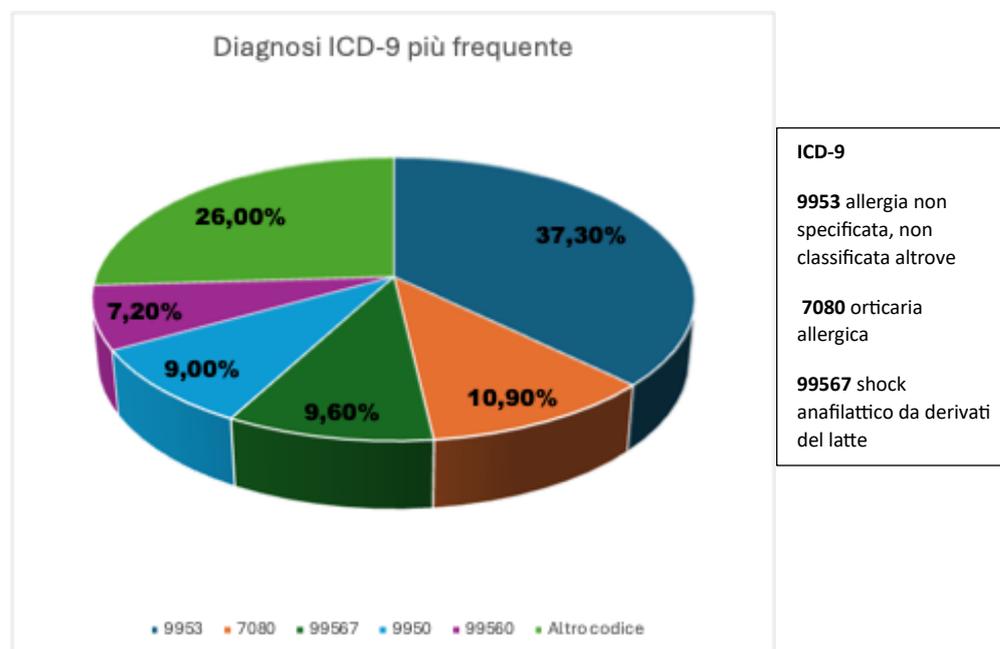


Figura 17. Diagnosi ICD-9-CM più frequenti

Dal 1° luglio 2022 l’Ospedale Gaslini con il progetto “Gaslini Diffuso” si è aperto al territorio ligure a ricomprendere tutte le pediatrie e neonatologie ospedaliere provinciali, pertanto sono stati analizzati tutti i singoli Centri nel biennio 2022-2023. In tale biennio, complessivamente i pazienti risultano 83 di cui 36 pazienti hanno eseguito accesso presso il Pronto Soccorso del Gaslini (Centro Hub), 13 pazienti hanno eseguito accesso presso il pronto soccorso della UOC Pediatria e Neonatologia Gaslini Tigullio Lavagna, 19 pazienti hanno eseguito accesso presso il pronto soccorso della UOC Pediatria e Neonatologia Gaslini Savona-Pietra Ligure e 15 pazienti hanno eseguito accesso presso il pronto soccorso della UOC Pediatria e Neonatologia Gaslini La Spezia. I casi di anafilassi che hanno eseguito accesso nel biennio 2022-2023 presso il pronto soccorso della UOC Pediatria e Neonatologia Gaslini Imperia sono stati 2. Entrambi i casi hanno presentato una anafilassi da alimento. Per tale Centro non sono disponibili ulteriori dati. Per i restanti Centri riportiamo i risultati circa la terapia eseguita, la somministrazione di adrenalina per via intramuscolare, il tempo di osservazione ospedaliera, il dosaggio della triptasi in acuto e basale e infine la prescrizione dell’autoiniettore di adrenalina alla dimissione ospedaliera.

Per quanto riguarda la gestione terapeutica, si può osservare come la adrenalina eseguita per via intramuscolare (eseguita al domicilio oppure in pronto soccorso), terapia di prima linea nel paziente con anafilassi sia stata utilizzata nel 52.8% dei casi afferenti presso il pronto soccorso dell’Hub, nel 15.4% dei casi afferenti presso il pronto soccorso di Lavagna, nel 21.1% dei casi afferenti presso il pronto soccorso di Savona-Pietra Ligure e nel 6.7% dei casi afferenti presso il PS di La Spezia. *(Figura 18)*

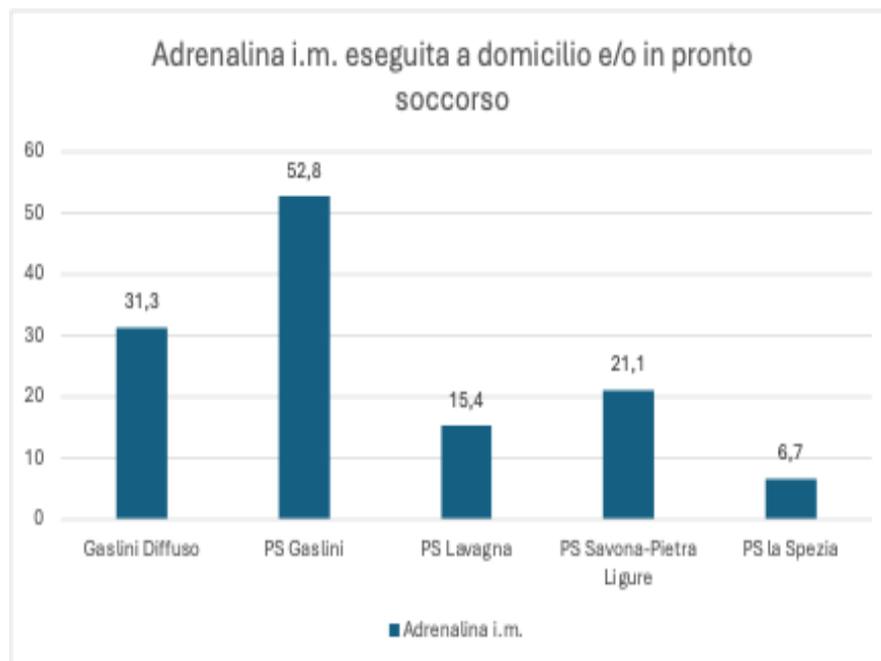


Figura 18. Adrenalina intramuscolare eseguita a domicilio e/o in pronto soccorso

Le terapie utilizzate in corso di anafilassi negli 83 pazienti analizzati risultano così distribuite: gli antistaminici sono stati utilizzati nel 86.7% dei casi, i cortisonici nel 81.9% dei casi, la adrenalina intramuscolo nel 31.3% dei casi, la adrenalina tramite nebulizzazione nel 19.2% dei casi, il bolo o la infusione in continuo di soluzione fisiologica nel 18.1% dei casi, il salbutamolo nebulizzato nel 7.2% e la ossigenoterapia nel 4.8% dei casi. (Figura 19)

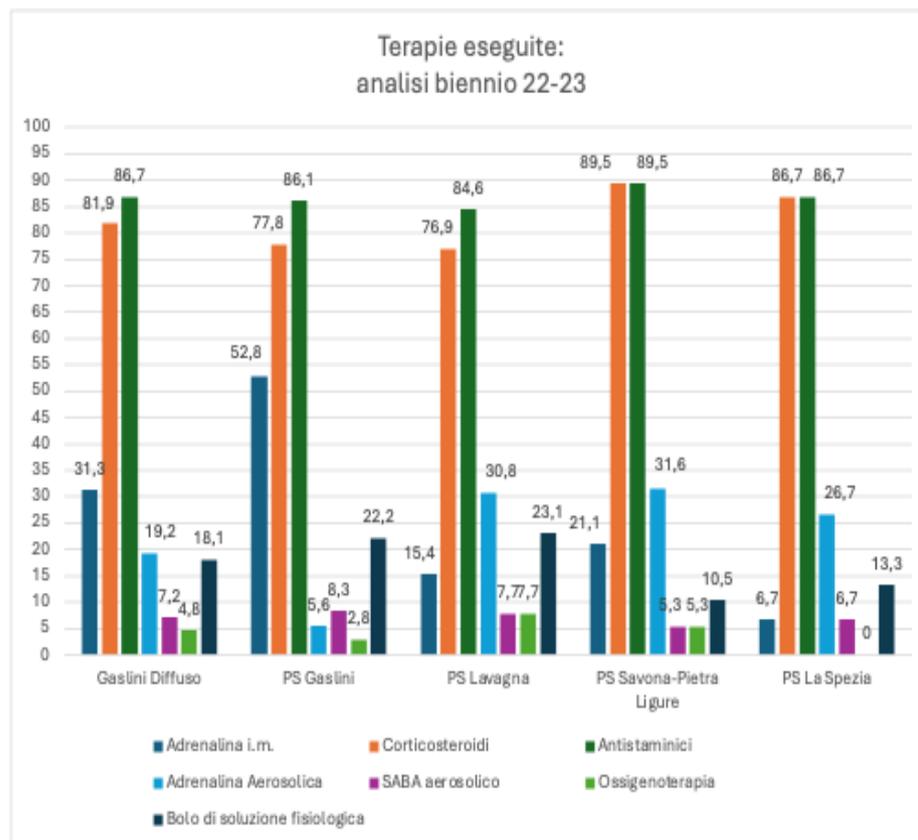


Figura 19. Terapie eseguite nel biennio 2022-2023

Presso il Pronto Soccorso della UOC di Pediatria d’Urgenza e Pronto Soccorso del Gaslini (Centro Hub) il dosaggio della triptasi in acuto è stato eseguito nel 69.4% dei casi, mentre il dosaggio della triptasi basale nel 30.6% dei casi. Nella totalità dei casi (9) che hanno eseguito il dosaggio di entrambe le triptasi la equazione della Working Conference nel 2010 è stata rispettata.

Presso il pronto soccorso della UOC Pediatria e Neonatologia Gaslini Tigullio Lavagna il dosaggio della triptasi in acuto è stato eseguito nel 61.5% dei casi, mentre il dosaggio della triptasi basale nel 15.4% dei casi. Nella totalità dei casi (2) che ha eseguito il dosaggio di entrambe le triptasi l’equazione della Working Conference nel 2010 è stata rispettata.

Presso il pronto soccorso della UOC Pediatria e Neonatologia Gaslini Savona-Pietra Ligure non è possibile eseguire il dosaggio della triptasi.

Presso pronto soccorso della UOC Pediatria e Neonatologia Gaslini La Spezia il dosaggio della triptasi in acuto è stato eseguito nel 13.3% dei casi, mentre il dosaggio della triptasi basale nel 13.3% dei casi. Nel 50% dei casi (1) che ha eseguito il dosaggio di entrambe le triptasi l'equazione della Working Conference nel 2010 è stata rispettata. (Figura 20)

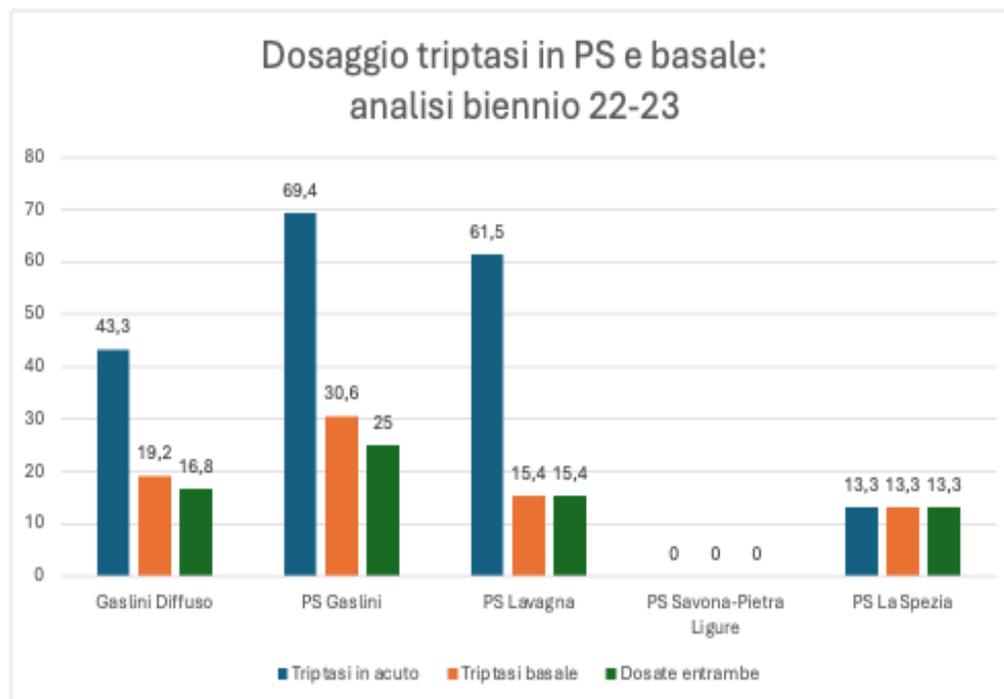


Figura 20. Dosaggio triptasi in acuto e basale nel biennio 2022-2023

Una osservazione ospedaliera di durata maggiore o uguale a 12 ore è stata eseguita nell'83.3% dei casi afferenti presso pronto soccorso del Gaslini (Hub), nel 76.9% dei casi afferenti presso il pronto soccorso di Lavagna, nel 31.6% dei casi afferenti presso il pronto soccorso di Savona-Pietra Ligure e nel 33.3% dei casi afferenti presso il pronto soccorso di La Spezia. (Figura 21)

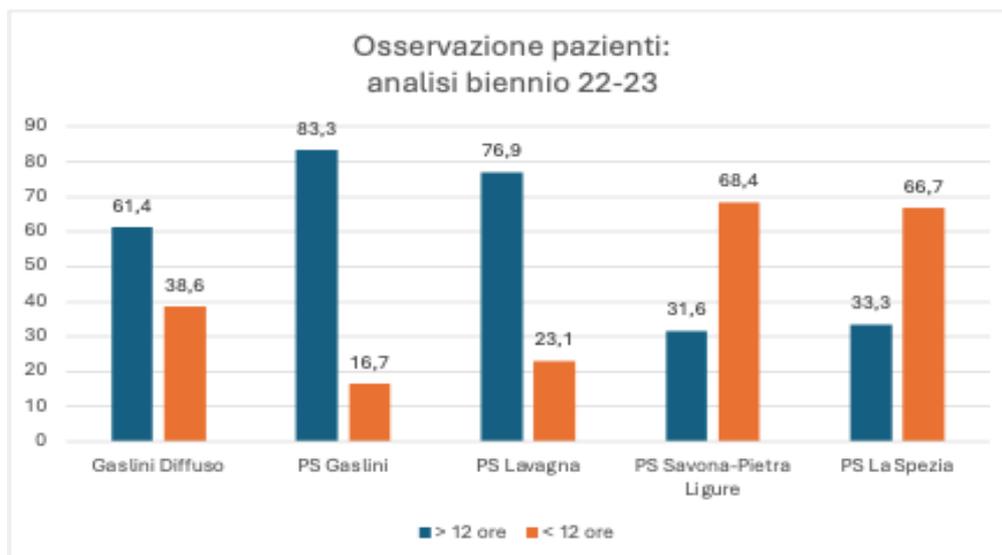


Figura 21. Osservazione ospedaliera dei pazienti nel biennio 2022-2023

In sede di dimissione ospedaliera la adrenalina autoiniettabile è stata prescritta nell'27.8% dei pazienti dimessi dal pronto soccorso del Gaslini (Hub), nel 15.4% dei pazienti dimessi dal pronto soccorso di Lavagna, nel 5.3% dei pazienti dimessi dal pronto soccorso di Savona-Pietra Ligure e nel 13.3% dei pazienti dimessi dal pronto soccorso di La Spezia. (Figura 22)

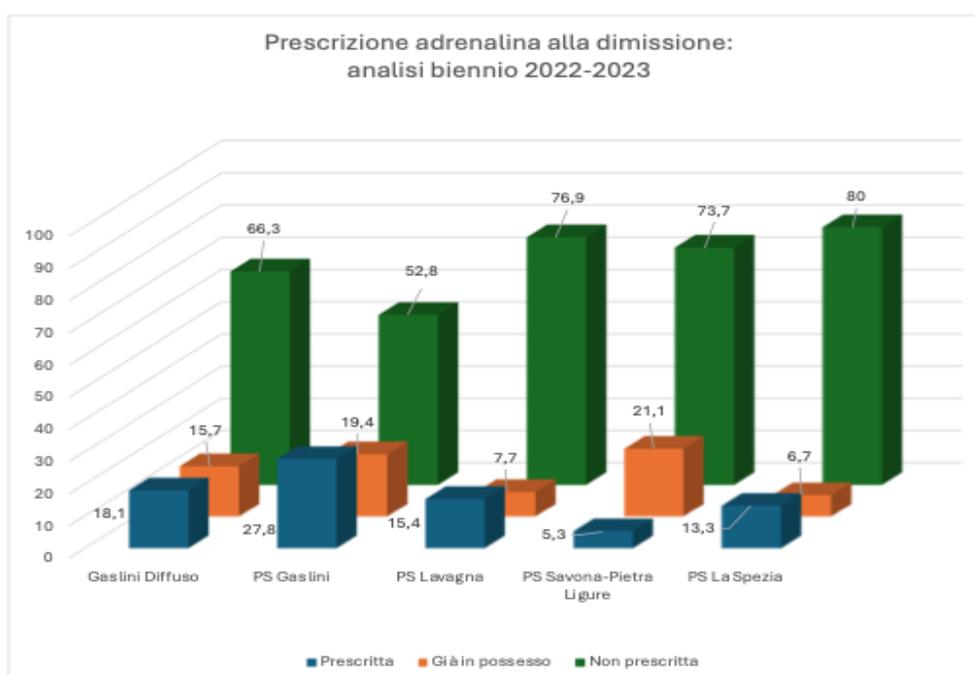


Figura 22. Prescrizione di adrenalina autoiniettabile alla dimissione nel biennio 2022-2023

Discussione

Il nostro studio ha coinvolto 168 pazienti affetti da anafilassi, con una prevalenza significativa di maschi (114 vs. 54 femmine), in accordo con la letteratura, e un'età media di presentazione di 7.1 anni. L'elevata percentuale di "primo episodio" di anafilassi (75%) suggerisce che molti pazienti potrebbero non avere una pregressa diagnosi di allergia, evidenziando l'importanza di un monitoraggio ospedaliero adeguato e di strategie educative e preventive per le famiglie.

Gli allergeni alimentari sono stati i principali responsabili di anafilassi, costituendo l'82.7% dei casi e le proteine del latte vaccino rappresentano la prima causa di anafilassi indotta da alimenti (30.9%). Questo dato conferma le evidenze in letteratura sulla prevalenza di anafilassi causate da allergie alimentari nei bambini. La presenza di una percentuale significativa di casi (6%) in cui non è stato possibile identificare l'allergene suggerisce una necessità critica di migliorare la raccolta di informazioni anamnestiche e le tecniche diagnostiche, includendo test allergologici più mirati.

I risultati del nostro studio evidenziano chiaramente come l'età influenzi il profilo degli allergeni responsabili di anafilassi nei pazienti pediatrici. È evidente che la predominanza degli alimenti come causa di anafilassi diminuisce con l'aumentare dell'età. Negli under 6, gli alimenti causano anafilassi nel 95.7% dei casi, mentre questa percentuale scende al 75.7% per i pazienti tra i 6 e i 12 anni e al 67.9% per quelli sopra i 12 anni. Questa tendenza suggerisce che, mentre i bambini più piccoli sono maggiormente suscettibili alle allergie alimentari, con l'età potrebbero sviluppare tolleranza o, alternativamente, essere esposti a un numero maggiore di allergeni non alimentari, come i farmaci e il veleno di imenotteri. L'analisi dei farmaci come causa di anafilassi mostra un incremento della prevalenza con l'età: dal 2.9% nei bambini sotto i 6 anni all'21.4% nei pazienti sopra i 12 anni. Questo potrebbe riflettere un aumento nell'esposizione a farmaci durante la crescita. Infine, le punture da imenottero risultano essere

responsabili di anafilassi solo nei pazienti di età compresa tra 6 e 12 anni (5.7%) e in una percentuale ridotta negli adolescenti (3.6%), ma non si registrano casi tra i più piccoli. Questo dato potrebbe suggerire che l'esposizione a punture di imenotteri aumenta con l'età, probabilmente a causa di una maggiore attività all'aperto e di interazioni ambientali.

L'osservazione che il 57.8% dei pazienti è arrivato in pronto soccorso con mezzi privati piuttosto che tramite mezzo di soccorso suggerisce una sottovalutazione della gravità della reazione anafilattica da parte dei caregivers. Questo potrebbe indicare la necessità di campagne di sensibilizzazione pubblica per educare le famiglie sui segni e sintomi di anafilassi e sull'importanza di un intervento tempestivo.

Dal punto di vista clinico, la sintomatologia è stata dominata da manifestazioni cutanee (95.8%) e respiratorie (65.1%), in accordo con la letteratura, con un'alta percentuale di casi gravi (52.4% di grado 4 e 5 secondo lo score di Dribin). La gravità della reazione, con il 52.4% dei casi classificati come Grado 4, indica che molti pazienti possono sperimentare episodi potenzialmente letali. Questo evidenzia la necessità di un intervento tempestivo, in particolare per i pazienti che presentano ipotensione.

In accordo con Schwartz et al. del 2006 nel nostro studio vi è una correlazione significativa tra ipotensione e valori elevati di triptasi in acuto ($p=0.017$).

I risultati sul dosaggio della triptasi mostrano che complessivamente solo nel 42.8% dei pazienti è stato eseguito il dosaggio della triptasi in acuto, e solo nel 20.8% il dosaggio della triptasi basale, limitando la capacità di diagnosticare l'episodio di anafilassi. Inoltre, la corretta applicazione della equazione della Working Conference del 2010 nel 95% dei casi in cui entrambe le misurazioni di triptasi (in acuto e basale) sono state effettuate, dimostra l'efficacia della triptasi come biomarker nella valutazione della anafilassi. La disparità nei vari Centri nel tasso di esecuzione per la triptasi in

acuto e basale indica la necessità di implementare protocolli che promuovano un utilizzo più sistematico di questo biomarker, in modo da supportare una diagnosi più accurata di anafilassi. L'importanza del dosaggio della triptasi per confermare le diagnosi di anafilassi è evidente e dovrebbe essere standardizzata in tutti i centri.

La somministrazione di adrenalina, trattamento di prima linea, è stata effettuata complessivamente solo nel 34.9% dei casi, un dato che mette in luce una potenziale sottovalutazione della gravità degli episodi da parte del personale sanitario.

Uno studio del 2014 su 716 episodi di anafilassi indotta da farmaci trattati nel pronto soccorso o durante il ricovero ha notato che solo l'8% dei pazienti trattati nel pronto soccorso ha ricevuto epinefrina.^{75,76}

Gli steroidi e gli antistaminici sono stati utilizzati in percentuali elevate (87.3% e 89.2% rispettivamente), ma non sostituiscono l'efficacia immediata dell'adrenalina che rappresenta il farmaco salvavita. La prescrizione di adrenalina autoiniettabile alla dimissione è stata insoddisfacente (26.5%), evidenziando un grave gap nella preparazione dei pazienti a fronteggiare futuri episodi anafilattici.

Il nostro studio ha messo in evidenza una disparità dei Centri in particolare circa l'utilizzo della adrenalina intramuscolo, le tempistiche di osservazione clinica ospedaliera e la prescrizione di adrenalina autoiniettabile alla dimissione.

Le differenze significative nella gestione tra i vari centri (adrenalina somministrata nel 52.8% dei casi presso l'Hub Gaslini vs. percentuali molto più basse in altri pronto soccorso) suggeriscono che la formazione e l'adozione di protocolli standardizzati sono fondamentali per migliorare l'assistenza ai pazienti. È essenziale che tutti i centri seguano linee guida comuni per garantire un trattamento efficace e tempestivo.

Le differenze significative della durata dell'osservazione ospedaliera tra i vari Centri (osservazione superiore od uguale a 12 ore nel 83.3% dei casi presso l'Hub Gaslini e nel 76.9% presso il pronto soccorso di Lavagna vs. percentuali più basse in altri pronto soccorso) sono indicative di una gestione cauta ed attenta, in linea con le raccomandazioni che suggeriscono un monitoraggio prolungato per identificare eventuali reazioni bifasiche.

La prescrizione di adrenalina autoiniettabile al momento della dimissione è stata realizzata in soli 27.8% dei casi presso il pronto soccorso Gaslini con percentuali ancora più basse nei restanti pronto soccorso. Questo dato potrebbe essere spiegato dalla aderenza alla procedura aziendale PROS-PS-079 che pone indicazione ad una valutazione allergologica entro 10 giorni presso il Centro di Malattie Allergiche per i pazienti che afferiscono al pronto soccorso del Gaslini (Hub) con prescrizione della adrenalina autoiniettabile da parte dello specialista allergologo, in attesa di una diagnosi certa. D'altro canto, nei casi più gravi il Pronto Soccorso comunque può provvedere alla prescrizione di adrenalina autoiniettabile con piano terapeutico. Questi dati sottolineano la necessità di sensibilizzare sia i professionisti della salute, condividendo protocolli aziendali sulla gestione della anafilassi, sia le famiglie educandoli alla importanza della disponibilità di un autoiniettore e al suo immediato utilizzo.

Un recente studio su 159.172 pazienti identificati utilizzando codici ICD-9-CM ha mostrato che gli autoiniettori di epinefrina sono stati prescritti nel 16,2% dei casi totali.^{75,77} La mancanza di misurazione della triptasi e la prescrizione di autoiniettori di epinefrina indicano significative lacune di conoscenza nei marcatori diagnostici e nel trattamento dell'anafilassi.⁷⁵

L'ultimo punto di discussione, non per importanza, è rappresentato dai codici ICD-9-CM utilizzati in corso di anafilassi. Nel nostro studio l'ICD-9-CM più utilizzato è stato il codice 9953 nel 37.3% dei casi, ovvero "allergia non specificata non classificata altrove", seguito dal codice ICD-9-CM 7080 nel

10.9% dei casi, ovvero "orticaria allergica". In accordo con la letteratura, i sintomi di anafilassi potrebbero essere distribuiti su più codici di rimborso durante la dimissione ospedaliera (come orticaria, angioedema, dolore addominale, ipotensione o broncospasmo). Pertanto, sia la natura della malattia che i codici disponibili possono influenzare la capacità dei codici ICD-9-CM/ICD-10-CM di riflettere la malattia in una percentuale di pazienti.⁷⁵ Poiché l'anafilassi comprende diagnosi individuali, la codifica alla dimissione potrebbe concentrarsi sui codici diagnostici dei sintomi individuali anziché sull'anafilassi.⁷⁵

In letteratura, infatti, è stato dimostrato come codici di rimborso specifici per lo shock anafilattico, senza l'uso di algoritmi associati o revisione retrospettiva delle cartelle cliniche, hanno un basso valore predittivo positivo per l'anafilassi. La sottovalutazione della diagnosi e il riconoscimento impreciso dell'anafilassi possono ostacolare l'uso pragmatico dei codici di rimborso per identificare l'anafilassi nei grandi database di richieste amministrative.⁷⁵

Un'analisi degli eventi allergici riportati al Sistema Nazionale di Sorveglianza degli Infortuni Elettronico da 34 ospedali nel 2003 ha mostrato che solo il 57% degli eventi anafilattici correlati al cibo, esaminati in cartella, ha ricevuto una diagnosi codificata di anafilassi.^{75,78}

Infine, ICD-9-CM e ICD-10-CM non hanno codici specifici che identificano l'anafilassi secondaria a disturbi delle cellule mastocitarie o anafilassi idiopatica.⁷⁵

Conclusioni

L'anafilassi è una entità clinica riconosciuta in modo impreciso, indicando una significativa lacuna di conoscenza nella diagnosi.⁷⁵ Pertanto, si rende necessario un progetto di educazione e sensibilizzazione sul riconoscimento e gestione dell'anafilassi che coinvolga dapprima i professionisti sanitari, ma anche i genitori e gli educatori.

È importante standardizzare le procedure di trattamento della anafilassi: la bassa percentuale di somministrazione di adrenalina intramuscolo richiede l'implementazione di protocolli clinici uniformi in tutti i centri, garantendo che tutti i pazienti ricevano il trattamento adeguato in situazioni di emergenza.

È fondamentale garantire che i pazienti ricevano prescrizioni di autoiniettori di adrenalina al momento della dimissione, riducendo così il rischio di recidive in ambito domestico.

Al fine di facilitare la successiva diagnosi di anafilassi è importante che il dosaggio della triptasi in acuto venga standardizzata in tutti i centri.

Infine, come raccomandato dall'EAACI, è importante proseguire un monitoraggio clinico adeguato del paziente con recente episodio di anafilassi per permettere il riconoscimento e tempestivo trattamento di una progressione della gravità della manifestazione allergica o la insorgenza di una eventuale anafilassi bifasica.

Bibliografia

- (1) Muraro, A.; Worm, M.; Alviani, C.; Cardona, V.; DunnGalvin, A.; Garvey, L. H.; Riggioni, C.; de Silva, D.; Angier, E.; Arasi, S.; Bellou, A.; Beyer, K.; Bijlhout, D.; Bilò, M. B.; Bindslev-Jensen, C.; Brockow, K.; Fernandez-Rivas, M.; Halken, S.; Jensen, B.; Khaleva, E.; Michaelis, L. J.; Oude Elberink, H. N. G.; Regent, L.; Sanchez, A.; Vlieg-Boerstra, B. J.; Roberts, G.; European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI Guidelines: Anaphylaxis (2021 Update). *Allergy* **2022**, *77* (2), 357–377. <https://doi.org/10.1111/all.15032>.
- (2) Simons, F. E. R.; Arduzzo, L. R. F.; Bilò, M. B.; Cardona, V.; Ebisawa, M.; El-Gamal, Y. M.; Lieberman, P.; Lockey, R. F.; Muraro, A.; Roberts, G.; Sanchez-Borges, M.; Sheikh, A.; Shek, L. P.; Wallace, D. V.; Worm, M. International Consensus on (ICON) Anaphylaxis. *World Allergy Organ. J.* **2014**, *7*, 9. <https://doi.org/10.1186/1939-4551-7-9>.
- (3) Tejedor-Alonso M A, null; Moro-Moro, M.; Múgica-García, M. V. Epidemiology of Anaphylaxis: Contributions From the Last 10 Years. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* **2015**, *25* (3), 163–175; quiz follow 174-175.
- (4) Worm, M.; Moneret-Vautrin, A.; Scherer, K.; Lang, R.; Fernandez-Rivas, M.; Cardona, V.; Kowalski, M. L.; Jutel, M.; Poziomkowska-Gesicka, I.; Papadopoulos, N. G.; Beyer, K.; Mustakov, T.; Christoff, G.; Bilò, M. B.; Muraro, A.; Hourihane, J. O. B.; Grabenhenrich, L. B. First European Data from the Network of Severe Allergic Reactions (NORA). *Allergy* **2014**, *69* (10), 1397–1404. <https://doi.org/10.1111/all.12475>.
- (5) Ugazio, A. G.; Marseglia, G. L. *Immunologia e Allergologia Pediatrica*, Terza.; Hoepli; Vol. unico.
- (6) Nagakura, K.; Sato, S.; Asami, T.; Yanagida, N.; Ebisawa, M. Novel Insights Regarding Anaphylaxis in Children - With a Focus on Prevalence, Diagnosis, and Treatment. *Pediatr. Allergy Immunol.* **2020**, *31* (8), 879–888. <https://doi.org/10.1111/pai.13307>.
- (7) Lieberman, P.; Camargo, C. A.; Bohlke, K.; Jick, H.; Miller, R. L.; Sheikh, A.; Simons, F. E. R. Epidemiology of Anaphylaxis: Findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Ann. Allergy Asthma Immunol. Off. Publ. Am. Coll. Allergy Asthma Immunol.* **2006**, *97* (5), 596–602. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61086-1](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61086-1).
- (8) Mullins, R. J.; Dear, K. B. G.; Tang, M. L. K. Time Trends in Australian Hospital Anaphylaxis Admissions in 1998-1999 to 2011-2012. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2015**, *136* (2), 367–375. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.05.009>.
- (9) Mullins, R. J.; Wainstein, B. K.; Barnes, E. H.; Liew, W. K.; Campbell, D. E. Increases in Anaphylaxis Fatalities in Australia from 1997 to 2013. *Clin. Exp. Allergy J. Br. Soc. Allergy Clin. Immunol.* **2016**, *46* (8), 1099–1110. <https://doi.org/10.1111/cea.12748>.

- (10) Siaip, A. cura di C. A. A. della; Decimo, F.; Anania, C.; Cuomo, B.; D'Auria, E.; Indirli, G. C.; Manca, E.; Sartorio, M. U. A.; Veronelli, E.; Calvani, M. Gestione Dell'anafilassi: Aggiornamento Pratico per Il Pediatra (Con Particolare Riferimento All'anafilassi Da Alimenti). *Ital. J. Pediatr. Allergy Immunol.* **2023**. <https://doi.org/10.53151/2531-3916/2023-99>.
- (11) Francuzik, W.; Ruëff, F.; Bauer, A.; Bilò, M. B.; Cardona, V.; Christoff, G.; Dölle-Bierke, S.; Ensina, L.; Fernández Rivas, M.; Hawranek, T.; O'B Hourihane, J.; Jakob, T.; Papadopoulos, N. G.; Pföhler, C.; Poziomkowska-Gesicka, I.; Van Der Brempt, X.; Scherer Hofmeier, K.; Treudler, R.; Wagner, N.; Wedi, B.; Worm, M. Phenotype and Risk Factors of Venom-Induced Anaphylaxis: A Case-Control Study of the European Anaphylaxis Registry. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2021**, *147* (2), 653-662.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.06.008>.
- (12) Aurich, S.; Dölle-Bierke, S.; Francuzik, W.; Bilo, M. B.; Christoff, G.; Fernandez-Rivas, M.; Hawranek, T.; Pföhler, C.; Poziomkowska-Gesicka, I.; Renaudin, J.-M.; Oppel, E.; Scherer, K.; Treudler, R.; Worm, M. Anaphylaxis in Elderly Patients-Data From the European Anaphylaxis Registry. *Front. Immunol.* **2019**, *10*, 750. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00750>.
- (13) Grabenhenrich, L. B.; Dölle, S.; Moneret-Vautrin, A.; Köhli, A.; Lange, L.; Spindler, T.; Ruëff, F.; Nemat, K.; Maris, I.; Roumpedaki, E.; Scherer, K.; Ott, H.; Reese, T.; Mustakov, T.; Lang, R.; Fernandez-Rivas, M.; Kowalski, M. L.; Bilò, M. B.; Hourihane, J. O.; Papadopoulos, N. G.; Beyer, K.; Muraro, A.; Worm, M. Anaphylaxis in Children and Adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2016**, *137* (4), 1128-1137.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.11.015>.
- (14) Worm, M.; Eckermann, O.; Dölle, S.; Aberer, W.; Beyer, K.; Hawranek, T.; Hompes, S.; Koehli, A.; Mahler, V.; Nemat, K.; Niggemann, B.; Pföhler, C.; Rabe, U.; Reissig, A.; Rietschel, E.; Scherer, K.; Treudler, R.; Ruëff, F. Triggers and Treatment of Anaphylaxis: An Analysis of 4,000 Cases from Germany, Austria and Switzerland. *Dtsch. Arzteblatt Int.* **2014**, *111* (21), 367-375. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0367>.
- (15) Nagakura, K.; Sato, S.; Asaumi, T.; Yanagida, N.; Ebisawa, M. Novel Insights Regarding Anaphylaxis in Children - With a Focus on Prevalence, Diagnosis, and Treatment. *Pediatr. Allergy Immunol.* **2020**, *31* (8), 879-888. <https://doi.org/10.1111/pai.13307>.
- (16) Grabenhenrich, L. B.; Dölle, S.; Moneret-Vautrin, A.; Köhli, A.; Lange, L.; Spindler, T.; Ruëff, F.; Nemat, K.; Maris, I.; Roumpedaki, E.; Scherer, K.; Ott, H.; Reese, T.; Mustakov, T.; Lang, R.; Fernandez-Rivas, M.; Kowalski, M. L.; Bilò, M. B.; Hourihane, J. O.; Papadopoulos, N. G.; Beyer, K.; Muraro, A.; Worm, M. Anaphylaxis in Children and Adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J. Allergy Clin. Immunol.*

- Immunol.* **2016**, *137* (4), 1128-1137.e1.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.11.015>.
- (17) Tosca, M. A.; Pistorio, A.; Accogli, A.; Rossi, G. A.; Ciprandi, G. Food Anaphylaxis in Children: Peculiarity of Characteristics. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)* **2015**, *43* (4), 421–423.
<https://doi.org/10.1016/j.aller.2014.04.007>.
- (18) Calvani, M.; Cardinale, F.; Martelli, A.; Muraro, A.; Pucci, N.; Savino, F.; Zappalà, D.; Panetta, V.; Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology Anaphylaxis' Study Group. Risk Factors for Severe Pediatric Food Anaphylaxis in Italy. *Pediatr. Allergy Immunol. Off. Publ. Eur. Soc. Pediatr. Allergy Immunol.* **2011**, *22* (8), 813–819.
<https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01200.x>.
- (19) Gomes, E. R.; Demoly, P. Epidemiology of Hypersensitivity Drug Reactions. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* **2005**, *5* (4), 309–316.
<https://doi.org/10.1097/01.all.0000173785.81024.33>.
- (20) Brockow, K.; Kneissl, D.; Valentini, L.; Zelger, O.; Grosber, M.; Kugler, C.; Werich, M.; Darsow, U.; Matsuo, H.; Morita, E.; Ring, J. Using a Gluten Oral Food Challenge Protocol to Improve Diagnosis of Wheat-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2015**, *135* (4), 977-984.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.024>.
- (21) Cardona, V.; Luengo, O.; Garriga, T.; Labrador-Horrillo, M.; Sala-Cunill, A.; Izquierdo, A.; Soto, L.; Guilarte, M. Co-Factor-Enhanced Food Allergy. *Allergy* **2012**, *67* (10), 1316–1318.
<https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02877.x>.
- (22) Christensen, M. J.; Eller, E.; Mortz, C. G.; Brockow, K.; Bindslev-Jensen, C. Wheat-Dependent Cofactor-Augmented Anaphylaxis: A Prospective Study of Exercise, Aspirin, and Alcohol Efficacy as Cofactors. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* **2019**, *7* (1), 114–121.
<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.06.018>.
- (23) Akin, C. Mast Cell Activation Syndromes Presenting as Anaphylaxis. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* **2015**, *35* (2), 277–285.
<https://doi.org/10.1016/j.iac.2015.01.010>.
- (24) Bilò, M. B.; Martini, M.; Tontini, C.; Mohamed, O. E.; Krishna, M. T. Idiopathic Anaphylaxis. *Clin. Exp. Allergy J. Br. Soc. Allergy Clin. Immunol.* **2019**, *49* (7), 942–952. <https://doi.org/10.1111/cea.13402>.
- (25) Carter, M. C.; Akin, C.; Castells, M. C.; Scott, E. P.; Lieberman, P. Idiopathic Anaphylaxis Yardstick: Practical Recommendations for Clinical Practice. *Ann. Allergy Asthma Immunol. Off. Publ. Am. Coll. Allergy Asthma Immunol.* **2020**, *124* (1), 16–27.
<https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.08.024>.
- (26) Pumphrey. Lessons for Management of Anaphylaxis from a Study of Fatal Reactions. *Clin. Exp. Allergy* **2000**, *30* (8), 1144–1150.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2000.00864.x>.
- (27) Martelli, A.; Ippolito, R.; Votto, M.; De Filippo, M.; Brambilla, I.; Calvani, M.; Cardinale, F.; Chiappini, E.; Duse, M.; Manti, S.; Marseglia,

- G. L.; Caffarelli, C.; Cravidi, C.; Miraglia Del Giudice, M.; Tosca, M. A. What Is New in Anaphylaxis? *Acta Bio Medica Atenei Parm.* **2020**, *91* (11-S), e2020005. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i11-S.10308>.
- (28) Sampson, H. A.; Muñoz-Furlong, A.; Campbell, R. L.; Adkinson, N. F.; Allan Bock, S.; Branum, A.; Brown, S. G. A.; Camargo, C. A.; Cydulka, R.; Galli, S. J.; Gidudu, J.; Gruchalla, R. S.; Harlor, A. D.; Hepner, D. L.; Lewis, L. M.; Lieberman, P. L.; Metcalfe, D. D.; O'Connor, R.; Muraro, A.; Rudman, A.; Schmitt, C.; Scherrer, D.; Simons, F. E.; Thomas, S.; Wood, J. P.; Decker, W. W. 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. *Ann. Emerg. Med.* **2006**, *47* (4), 373–380. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2006.01.018>.
- (29) Shaker, M. S.; Wallace, D. V.; Golden, D. B. K.; Oppenheimer, J.; Bernstein, J. A.; Campbell, R. L.; Dinakar, C.; Ellis, A.; Greenhawt, M.; Khan, D. A.; Lang, D. M.; Lang, E. S.; Lieberman, J. A.; Portnoy, J.; Rank, M. A.; Stukus, D. R.; Wang, J.; Riblet, N.; Bobrownicki, A. M. P.; Bontrager, T.; Dusin, J.; Foley, J.; Frederick, B.; Fregene, E.; Hellerstedt, S.; Hassan, F.; Hess, K.; Horner, C.; Huntington, K.; Kasireddy, P.; Keeler, D.; Kim, B.; Lieberman, P.; Lindhorst, E.; McEnany, F.; Milbank, J.; Murphy, H.; Pando, O.; Patel, A. K.; Ratliff, N.; Rhodes, R.; Robertson, K.; Scott, H.; Snell, A.; Sullivan, R.; Trivedi, V.; Wickham, A.; Shaker, M. S.; Wallace, D. V.; Shaker, M. S.; Wallace, D. V.; Bernstein, J. A.; Campbell, R. L.; Dinakar, C.; Ellis, A.; Golden, D. B. K.; Greenhawt, M.; Lieberman, J. A.; Rank, M. A.; Stukus, D. R.; Wang, J.; Shaker, M. S.; Wallace, D. V.; Golden, D. B. K.; Bernstein, J. A.; Dinakar, C.; Ellis, A.; Greenhawt, M.; Horner, C.; Khan, D. A.; Lieberman, J. A.; Oppenheimer, J.; Rank, M. A.; Shaker, M. S.; Stukus, D. R.; Wang, J. Anaphylaxis—a 2020 Practice Parameter Update, Systematic Review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2020**, *145* (4), 1082–1123. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.01.017>.
- (30) Poowuttikul, P.; Seth, D. Anaphylaxis in Children and Adolescents. *Pediatr. Clin. North Am.* **2019**, *66* (5), 995–1005. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2019.06.005>.
- (31) Cardona, V.; Ansotegui, I. J.; Ebisawa, M.; El-Gamal, Y.; Fernandez Rivas, M.; Fineman, S.; Geller, M.; Gonzalez-Estrada, A.; Greenberger, P. A.; Sanchez Borges, M.; Senna, G.; Sheikh, A.; Tanno, L. K.; Thong, B. Y.; Turner, P. J.; Worm, M. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020. *World Allergy Organ. J.* **2020**, *13* (10), 100472. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100472>.
- (32) Golden, D. B. K.; Wang, J.; Wasserman, S.; Akin, C.; Campbell, R. L.; Ellis, A. K.; Greenhawt, M.; Lang, D. M.; Ledford, D. K.; Lieberman, J.; Oppenheimer, J.; Shaker, M. S.; Wallace, D. V.; Abrams, E. M.; Bernstein, J. A.; Chu, D. K.; Horner, C. C.; Rank, M. A.; Stukus, D. R.; Burrows, A. G.;

- Cruickshank, H.; Golden, D. B. K.; Wang, J.; Akin, C.; Campbell, R. L.; Ellis, A. K.; Greenhawt, M.; Lang, D. M.; Ledford, D. K.; Lieberman, J.; Oppenheimer, J.; Shaker, M. S.; Wallace, D. V.; Wasserman, S.; Abrams, E. M.; Bernstein, J. A.; Chu, D. K.; Ellis, A. K.; Golden, D. B. K.; Greenhawt, M.; Horner, C. C.; Ledford, D. K.; Lieberman, J.; Rank, M. A.; Shaker, M. S.; Stukus, D. R.; Wang, J. Anaphylaxis: A 2023 Practice Parameter Update. *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* **2024**, *132* (2), 124–176. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.09.015>.
- (33) Dribin, T. E.; Schnadower, D.; Spergel, J. M.; Campbell, R. L.; Shaker, M.; Neuman, M. I.; Michelson, K. A.; Capucilli, P. S.; Camargo, C. A.; Brousseau, D. C.; Rudders, S. A.; Assa'ad, A. H.; Risma, K. A.; Castells, M.; Schneider, L. C.; Wang, J.; Lee, J.; Mistry, R. D.; Vyles, D.; Pistiner, M.; Witry, J. K.; Zhang, Y.; Sampson, H. A. Severity Grading System for Acute Allergic Reactions: A Multidisciplinary Delphi Study. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2021**, *148* (1), 173–181. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.01.003>.
- (34) Sampson, H. A.; Muñoz-Furlong, A.; Campbell, R. L.; Adkinson, N. F.; Bock, S. A.; Branum, A.; Brown, S. G. A.; Camargo, C. A.; Cydulka, R.; Galli, S. J.; Gidudu, J.; Gruchalla, R. S.; Harlor, A. D.; Hepner, D. L.; Lewis, L. M.; Lieberman, P. L.; Metcalfe, D. D.; O'Connor, R.; Muraro, A.; Rudman, A.; Schmitt, C.; Scherrer, D.; Simons, F. E. R.; Thomas, S.; Wood, J. P.; Decker, W. W. 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* (2), 391–397. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.12.1303>.
- (35) Schwartz, L. B. Diagnostic Value of Tryptase in Anaphylaxis and Mastocytosis. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* **2006**, *26* (3), 451–463. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2006.05.010>.
- (36) Laroche, D.; Gomis, P.; Gallimidi, E.; Malinovsky, J.-M.; Mertes, P. M. Diagnostic Value of Histamine and Tryptase Concentrations in Severe Anaphylaxis with Shock or Cardiac Arrest during Anesthesia. *Anesthesiology* **2014**, *121* (2), 272–279. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000276>.
- (37) Borer-Reinhold, M.; Haerberli, G.; Bitzenhofer, M.; Jandus, P.; Hausmann, O.; Fricker, M.; Helbling, A.; Müller, U. An Increase in Serum Tryptase Even below 11.4 Ng/mL May Indicate a Mast Cell-Mediated Hypersensitivity Reaction: A Prospective Study in Hymenoptera Venom Allergic Patients. *Clin. Exp. Allergy J. Br. Soc. Allergy Clin. Immunol.* **2011**, *41* (12), 1777–1783. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03848.x>.
- (38) Passia, E.; Jandus, P. Using Baseline and Peak Serum Tryptase Levels to Diagnose Anaphylaxis: A Review. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* **2020**, *58* (3), 366–376. <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08777-7>.

- (39) Kabashima, K.; Nakashima, C.; Nonomura, Y.; Otsuka, A.; Cardamone, C.; Parente, R.; De Feo, G.; Triggiani, M. Biomarkers for Evaluation of Mast Cell and Basophil Activation. *Immunol. Rev.* **2018**, *282* (1), 114–120. <https://doi.org/10.1111/imr.12639>.
- (40) Valent, P.; Akin, C.; Arock, M.; Brockow, K.; Butterfield, J. H.; Carter, M. C.; Castells, M.; Escribano, L.; Hartmann, K.; Lieberman, P.; Nedoszytko, B.; Orfao, A.; Schwartz, L. B.; Sotlar, K.; Sperr, W. R.; Triggiani, M.; Valenta, R.; Horny, H.-P.; Metcalfe, D. D. Definitions, Criteria and Global Classification of Mast Cell Disorders with Special Reference to Mast Cell Activation Syndromes: A Consensus Proposal. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **2012**, *157* (3), 215–225. <https://doi.org/10.1159/000328760>.
- (41) Vitte, J.; Amadei, L.; Gouitaa, M.; Mezouar, S.; Zieleskiewicz, L.; Albanese, J.; Bruder, N.; Lagier, D.; Mertès, P. M.; Mège, J.; Schwartz, L. B.; Leone, M. Paired Acute-baseline Serum Tryptase Levels in Perioperative Anaphylaxis: An Observational Study. *Allergy* **2019**, *74* (6), 1157–1165. <https://doi.org/10.1111/all.13752>.
- (42) Schwartz, L. B.; Yunginger, J. W.; Miller, J.; Bokhari, R.; Dull, D. Time Course of Appearance and Disappearance of Human Mast Cell Tryptase in the Circulation after Anaphylaxis. *J. Clin. Invest.* **1989**, *83* (5), 1551–1555. <https://doi.org/10.1172/JCI114051>.
- (43) Lee, A. Y. S. Elevated Serum Tryptase in Non-Anaphylaxis Cases: A Concise Review. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **2020**, *181* (5), 357–364. <https://doi.org/10.1159/000506199>.
- (44) Lyons, J. J. Hereditary Alpha Tryptasemia: Genotyping and Associated Clinical Features. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* **2018**, *38* (3), 483–495. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2018.04.003>.
- (45) Simons, F. E. R.; Arduoso, L. R. F.; Bilò, M. B.; Dimov, V.; Ebisawa, M.; El-Gamal, Y. M.; Ledford, D. K.; Lockey, R. F.; Ring, J.; Sanchez-Borges, M.; Senna, G. E.; Sheikh, A.; Thong, B. Y.; Worm, M. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* **2012**, *12* (4), 389–399. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e328355b7e4>.
- (46) Pumphrey, R. S. H.; Gowland, M. H. Further Fatal Allergic Reactions to Food in the United Kingdom, 1999-2006. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2007**, *119* (4), 1018–1019. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.01.021>.
- (47) Simons, K. J.; Simons, F. E. R. Epinephrine and Its Use in Anaphylaxis: Current Issues. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* **2010**, *10* (4), 354–361. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e32833bc670>.
- (48) Muraro, A.; Roberts, G.; Worm, M.; Bilò, M. B.; Brockow, K.; Fernández Rivas, M.; Santos, A. F.; Zolkipli, Z. Q.; Bellou, A.; Beyer, K.; Bindslev-Jensen, C.; Cardona, V.; Clark, A. T.; Demoly, P.; Dubois, A. E. J.; DunnGalvin, A.; Eigenmann, P.; Halken, S.; Harada, L.; Lack, G.; Jutel, M.; Niggemann, B.; Ruëff, F.; Timmermans, F.; Vlieg-Boerstra, B. J.; Werfel, T.; Dhimi, S.; Panesar, S.; Akdis, C. A.; Sheikh, A.; the EAACI Food Allergy

- and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: Guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* **2014**, *69* (8), 1026–1045. <https://doi.org/10.1111/all.12437>.
- (49) De Silva, D.; Singh, C.; Muraro, A.; Worm, M.; Alviani, C.; Cardona, V.; DunnGlvin, A.; Garvey, L. H.; Riggioni, C.; Angier, E.; Arasi, S.; Bellou, A.; Beyer, K.; Bijlhout, D.; Bilo, M. B.; Brockow, K.; Fernandez-Rivas, M.; Halken, S.; Jensen, B.; Khaleva, E.; Michaelis, L. J.; Oude Elberink, H.; Regent, L.; Sanchez, A.; Vlieg-Boerstra, B.; Roberts, G.; European Academy of Allergy and Clinical Immunology Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Diagnosing, Managing and Preventing Anaphylaxis: Systematic Review. *Allergy* **2021**, *76* (5), 1493–1506. <https://doi.org/10.1111/all.14580>.
- (50) Ko, B. S.; Kim, J. Y.; Seo, D.-W.; Kim, W. Y.; Lee, J. H.; Sheikh, A.; Bates, D. W. Should Adrenaline Be Used in Patients with Hemodynamically Stable Anaphylaxis? Incident Case Control Study Nested within a Retrospective Cohort Study. *Sci. Rep.* **2016**, *6* (1), 20168. <https://doi.org/10.1038/srep20168>.
- (51) Mehr, S.; Liew, W. K.; Tey, D.; Tang, M. L. K. Clinical Predictors for Biphasic Reactions in Children Presenting with Anaphylaxis. *Clin. Exp. Allergy* **2009**, *39* (9), 1390–1396. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2009.03276.x>.
- (52) Pediatric Anaphylaxis: Triggers, Clinical Features, and Treatment in a Tertiary-Care Hospital. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* **2015**, *33* (4). <https://doi.org/10.12932/AP0610.33.4.2015>.
- (53) Robinson, M.; Greenhawt, M.; Stukus, D. R. Factors Associated with Epinephrine Administration for Anaphylaxis in Children before Arrival to the Emergency Department. *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* **2017**, *119* (2), 164–169. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.06.001>.
- (54) Prince, B. T.; Mikhail, I.; Stukus, D. R. Underuse of Epinephrine for the Treatment of Anaphylaxis: Missed Opportunities. *J. Asthma Allergy* **2018**, *Volume 11*, 143–151. <https://doi.org/10.2147/JAA.S159400>.
- (55) Turner, P. J.; Gowland, M. H.; Sharma, V.; Ierodiakonou, D.; Harper, N.; Garcez, T.; Pumphrey, R.; Boyle, R. J. Increase in Anaphylaxis-Related Hospitalizations but No Increase in Fatalities: An Analysis of United Kingdom National Anaphylaxis Data, 1992-2012. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2015**, *135* (4), 956-963.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.10.021>.
- (56) Liew, W. K.; Williamson, E.; Tang, M. L. K. Anaphylaxis Fatalities and Admissions in Australia. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2009**, *123* (2), 434–442. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.10.049>.
- (57) Ma, L.; Danoff, T. M.; Borish, L. Case Fatality and Population Mortality Associated with Anaphylaxis in the United States. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2014**, *133* (4), 1075–1083. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.10.029>.

- (58) Turner, P. J.; Baumert, J. L.; Beyer, K.; Boyle, R. J.; Chan, C. -H.; Clark, A. T.; Crevel, R. W. R.; DunnGalvin, A.; Fernández-Rivas, M.; Gowland, M. H.; Grabenhenrich, L.; Hardy, S.; Houben, G. F.; O’B Hourihane, J.; Muraro, A.; Poulsen, L. K.; Pyrz, K.; Remington, B. C.; Schnadt, S.; Van Ree, R.; Venter, C.; Worm, M.; Mills, E. N. C.; Roberts, G.; Ballmer-Weber, B. K. Can We Identify Patients at Risk of Life-threatening Allergic Reactions to Food? *Allergy* **2016**, *71* (9), 1241–1255. <https://doi.org/10.1111/all.12924>.
- (59) Turner, P. J.; Worm, M.; Ansotegui, I. J.; El-Gamal, Y.; Rivas, M. F.; Fineman, S.; Geller, M.; Gonzalez-Estrada, A.; Greenberger, P. A.; Tanno, L. K.; Sánchez-Borges, M.; Senna, G.; Sheikh, A.; Thong, B. Y.; Ebisawa, M.; Cardona, V. Time to Revisit the Definition and Clinical Criteria for Anaphylaxis? *World Allergy Organ. J.* **2019**, *12* (10), 100066. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100066>.
- (60) Sicherer, S. H.; Simons, F. E. R.; SECTION ON ALLERGY AND IMMUNOLOGY; Mahr, T. A.; Abramson, S. L.; Dinakar, C.; Fleisher, T. A.; Irani, A.-M.; Kim, J. S.; Matsui, E. C. Epinephrine for First-Aid Management of Anaphylaxis. *Pediatrics* **2017**, *139* (3), e20164006. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-4006>.
- (61) Bilò, M. B.; Martini, M.; Tontini, C.; Corsi, A.; Antonicelli, L. Anaphylaxis. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* **2020**, *53* (01), 4. <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.158>.
- (62) Long, B.; Gottlieb, M. Emergency Medicine Updates: Anaphylaxis. *Am. J. Emerg. Med.* **2021**, *49*, 35–39. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.05.006>.
- (63) Lieberman, P.; Nicklas, R. A.; Randolph, C.; Oppenheimer, J.; Bernstein, D.; Bernstein, J.; Ellis, A.; Golden, D. B. K.; Greenberger, P.; Kemp, S.; Khan, D.; Ledford, D.; Lieberman, J.; Metcalfe, D.; Nowak-Wegrzyn, A.; Sicherer, S.; Wallace, D.; Blessing-Moore, J.; Lang, D.; Portnoy, J. M.; Schuller, D.; Spector, S.; Tilles, S. A. Anaphylaxis—a Practice Parameter Update 2015. *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* **2015**, *115* (5), 341–384. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2015.07.019>.
- (64) Rachid, O.; Simons, F. E. R.; Rawas-Qalaji, M.; Lewis, S.; Simons, K. J. Epinephrine Doses Delivered from Auto-Injectors Stored at Excessively High Temperatures. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2016**, *42* (1), 131–135. <https://doi.org/10.3109/03639045.2015.1035283>.
- (65) Dodd, A.; Hughes, A.; Sargant, N.; Whyte, A. F.; Soar, J.; Turner, P. J. Evidence Update for the Treatment of Anaphylaxis. *Resuscitation* **2021**, *163*, 86–96. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.04.010>.
- (66) Ellis, B. C.; Brown, S. G. Parenteral Antihistamines Cause Hypotension in Anaphylaxis. *Emerg. Med. Australas.* **2013**, *25* (1), 92–93. <https://doi.org/10.1111/1742-6723.12028>.
- (67) Vale, S.; Smith, J.; Said, M.; Mullins, R. J.; Loh, R. ASCIA Guidelines for Prevention of Anaphylaxis in Schools, Pre-schools and Childcare:

- 2015 Update. *J. Paediatr. Child Health* **2015**, *51* (10), 949–954.
<https://doi.org/10.1111/jpc.12962>.
- (68) Whyte, A. F.; Soar, J.; Dodd, A.; Hughes, A.; Sargant, N.; Turner, P. J. Emergency Treatment of Anaphylaxis: Concise Clinical Guidance. *Clin. Med.* **2022**, *22* (4), 332–339. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2022-0073>.
- (69) European Medicines Agency. Adrenaline Auto-- Injectors. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referentials/adrenaline--auto--injectors>. Accessed 31st January 2021. **2021**.
- (70) Fernandez-Mendez, F.; Saez-Gallego, N. M.; Barcala-Furelos, R.; Abelairas-Gomez, C.; Padron-Cabo, A.; Perez-Ferreiros, A.; Garcia-Magan, C.; Moure-Gonzalez, J.; Contreras-Jordan, O.; Rodriguez-Nuñez, A. Learning and Treatment of Anaphylaxis by Laypeople: A Simulation Study Using Pupilar Technology. *BioMed Res. Int.* **2017**, *2017*, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2017/9837508>.
- (71) Brockow, K.; Schallmayer, S.; Beyer, K.; Biedermann, T.; Fischer, J.; Gebert, N.; Grosber, M.; Jakob, T.; Klimek, L.; Kugler, C.; Lange, L.; Pfaar, O.; Przybilla, B.; Rietschel, E.; Rueff, F.; Schnadt, S.; Szczepanski, R.; Worm, M.; Kupfer, J.; Gieler, U.; Ring, J.; for the working group on anaphylaxis training and education (AGATE). Effects of a Structured Educational Intervention on Knowledge and Emergency Management in Patients at Risk for Anaphylaxis. *Allergy* **2015**, *70* (2), 227–235. <https://doi.org/10.1111/all.12548>.
- (72) Mullins, R. J. Anaphylaxis: Risk Factors for Recurrence. *Clin. Exp. Allergy* **2003**, *33* (8), 1033–1040. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2003.01671.x>.
- (73) Tiyyagura, G. K.; Arnold, L.; Cone, D. C.; Langhan, M. Pediatric Anaphylaxis Management in the Prehospital Setting. *Prehosp. Emerg. Care* **2014**, *18* (1), 46–51. <https://doi.org/10.3109/10903127.2013.825352>.
- (74) European Medicines Agency Eurneffy : EPAR - Medicine Overview.
- (75) Tuttle, K. L.; Wickner, P. Capturing Anaphylaxis through Medical Records. *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* **2020**, *124* (2), 150–155. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.11.026>.
- (76) Banerji, A.; Rudders, S.; Clark, S.; Wei, W.; Long, A. A.; Camargo, C. A. Retrospective Study of Drug-Induced Anaphylaxis Treated in the Emergency Department or Hospital: Patient Characteristics, Management, and 1-Year Follow-Up. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* **2014**, *2* (1), 46–51. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2013.08.012>.
- (77) Gaeta TJ, Clark S, Pelletier AJ, Camargo CA. National Study of US Emergency Department Visits for Acute Allergic Reactions 1993 to 2004. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;98:360e365. **2007**.
- (78) Benesch, C.; Witter, D. M.; Wilder, A. L.; Duncan, P. W.; Samsa, G. P.; Matchar, D. B. Inaccuracy of the International Classification of Diseases

(ICD-9-CM) in Identifying the Diagnosis of Ischemic Cerebrovascular Disease. *Neurology* **1997**, *49* (3), 660–664.
<https://doi.org/10.1212/wnl.49.3.660>.

Ringraziamenti

In primis ringrazio la Prof.ssa Tosca per i suoi insegnamenti e per avermi offerto l'opportunità di affrontare sfide più stimolanti, permettendomi così di mettermi alla prova e crescere.

Ringrazio la Dott.ssa Roberta Olcese per avermi insegnato molto in ambito allergologico e per i suoi preziosissimi consigli di vita.

Ringrazio i Colleghi e tutte le Infermiere della Allergologia per avermi fatto capire cosa significa lavorare in squadra con il sorriso.

Ringrazio la Dott.ssa Emanuela Piccotti, il Dott. Tommaso Bellini e tutti i Primari dei Poli del Gaslini Diffuso, senza il contributo dei quali tale studio non si sarebbe potuto svolgere.

Ringrazio gli amici di sempre e gli amici che ho conosciuto lungo questo cammino.

Ringrazio in particolar modo la mia famiglia che mi ha sempre sostenuta ed ha creduto in me anche nei momenti più difficili.

Infine, ringrazio mio marito per essere sempre al mio fianco e permettermi di andare avanti ogni giorno.

