



Università degli Studi di Ferrara

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Sezione di Anestesia e Rianimazione

REAZIONI

ANAFILATTICHE / ANAFILATTOIDI



Reazione anafilattoide:

**reazione in assenza di approfondimento
immunoallergologico**

Reazione anafilattica

**reazione in cui il meccanismo immunologico è
stato confermato**



IMPLICATI

Molti farmaci di interesse

1) curari (62%) 2) lattice (16,5) 3) ipnotici (7.4%) 4) antibiotici (4.7%) 5) anestetici locali (variabile, ma più raro)

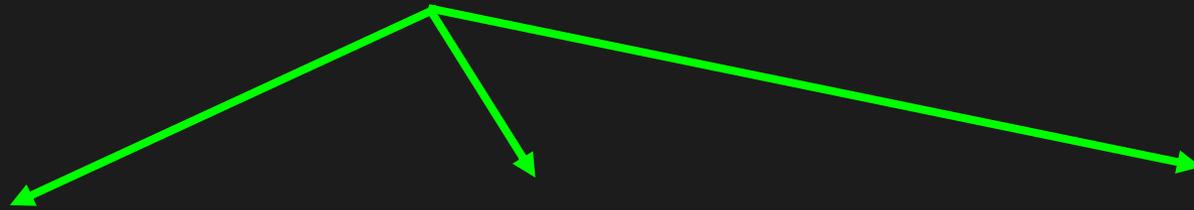
INCIDENZA

1 / 1250 - 1/13000



FISIOPATOLOGIA

Tre meccanismi:



Anafilassi

**Istamino-
liberazione
non
specifica**

**Attivazione
complemento**

ANAFILASSI

Primo contatto: allergene internalizzato dalle cellule presentatrici di antigene (contatto di preparazione)



Presentazione ai linfociti T



Attivazione linfociti B



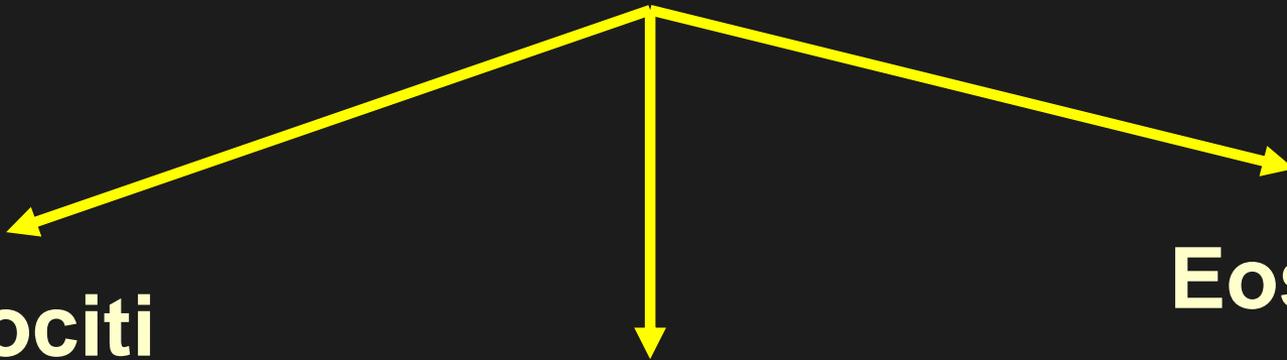
Secrezione di IgE specifiche



Secrezione di IgE specifiche



Recettori



Mastociti

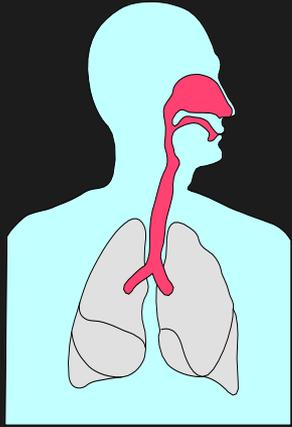
Basofili

Eosinofili

Piastrine

Fase di sensibilizzazione: 10-15 gg

ANAFILASSI



FISIOPATOLOGIA

Ulteriore contatto con l'antigene (varie sostanze che danno anche reazioni crociate)



Liberazione di mediatori preformati dal precedente legame IgE-recettore



ANTIBIOTICI (1)

Frequenti reazioni allergiche ad antibiotici β lattamici (penicillina, ampicillina, amoxicillina): evocano risposta IgE o fanno espandere cloni di linfociti Th2 propri delle risposte allergiche. Cefalosporine (struttura nucleare simile a quella della penicillina, anello β lattamico): reattività crociata nel 10-50% dei casi.

Le cefalosporine di III generazione (ceftazidima, struttura diversa dalla penicillina): bassa incidenza di reattività crociata (< 10%). Nuovi antibiotici beta-lattamici (carbapenemi Imipem, Meropenem): elevata reattività crociata con la penicillina. Farmaci β lattamici monociclici (aztreonam è il prototipo): somministrabili ai pazienti allergici alla penicillina. 5

ANTIBIOTICI (2)

Non rare le sindromi reattive da antibiotici dei gruppi degli aminoglicosidi (streptomicina, neomicina, gentamicina, tobramicina, amikacina, etc.) e dei macrolidi (eritromicina, spiramicina, claritromicina, azitromicina, etc.).

Sempre più frequenti le reazioni allergiche ai chinolonici (ciprofloxacina, norfloxacina, pefloxacina, cinoxacina, levofloxacina, etc.). Infine manifestazioni allergiche sono state segnalate con una certa frequenza in seguito all'impiego di sulfamidici.

ANALGESICI (1)

Controllo del dolore acuto. Chirurgia: insorge 1-3 ore dopo l'intervento (anestesia loco-regionale) o in coincidenza della coda anestetica se eseguito in anestesia generale. Raggiunge la massima intensità nelle prime 12 ore post-operatorie.

Dolore post operatorio: provocato dalla flogosi nei tessuti coinvolti nell'atto chirurgico; tende ad auto-mantenersi e ad amplificarsi grazie al reciproco potenziamento dei vari mediatori che si liberano.

ANALGESICI (2)

Analgesici non steroidei (FANS): inibizione del metabolismo dell'acido arachidonico tramite il blocco dell'enzima cicloossigenasi (COX).

Effetti collaterali dei FANS: reazioni da intolleranza (reazioni anafilattico-anafilattoidi); sono reazioni da ipersensibilità, non-immuno-mediate ASA e FANS inibiscono la COX, di cui si conoscono due isoenzimi COX-1 e COX-2, coinvolta nella sintesi delle prostaglandine. La maggior parte dei FANS inibisce l'attività di entrambi gli isoenzimi mediante un blocco reversibile dell'accesso dell'acido arachidonico al sito attivo dell'enzima

ANALGESICI (3)

Sebbene l'attività anti-infiammatoria dei FANS dipenda dalla loro capacità di indurre inibizione enzimatica, pare che l'effetto anti-flogistico sia correlato con la prevalente inibizione della COX-2. Effetti collaterali e reazioni avverse: prevalentemente correlate con l'azione inibitoria sulla COX-1.

Livello di inibizione enzimatica varia a seconda del tipo di farmaco e della dose impiegata. Utili esempi sono il paracetamolo che, a basse dosi, possiede una scarsa capacità di inibire la COX-1, ma anche la nimesulide ed il meloxicam, i quali, pur inibendo preferenzialmente la COX-2, possiedono una forte capacità di inibizione anche della COX-1 quando utilizzati ad alte dosi.

ANALGESICI (4)

Sulla base di tale meccanismo è quindi facilmente comprensibile come percentuali rilevanti (8-25%) dei pazienti con precedente storia di reazione avversa a FANS, possano mostrare effetti indesiderati anche in seguito all'assunzione di nimesulide, generalmente impiegata quale farmaco alternativo più sicuro.

Sono disponibili in commercio nuovi FANS dotati di selettiva attività anti-COX-2, per i quali, tuttavia, non sono ancora disponibili precise informazioni sulla sicurezza di utilizzo nei soggetti con reazione avversa ad ASA e agli altri FANS.

PREVENZIONE (1) ANTIDOLORIFICI

I FANS presentano una notevole reattività crociata.

Considerare:

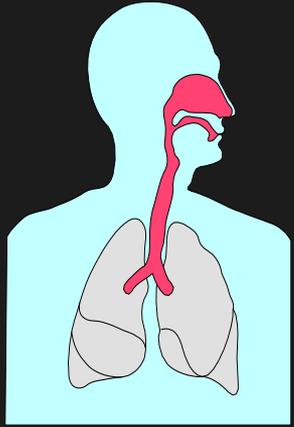
- FANS che agiscono inibendo la ciclo-ossigenasi: reattività crociata con l'aspirina;
- grado di reattività crociata: proporzionale al dosaggio del farmaco;
- FANS, quale il benaxoprofene, che in modo prevalente, inibisce la via lipo-ossigenasica, non presenta attività crociata con l'ASA;
- nimesulide, paracetamolo: scarsa attività di inibizione ciclo-ossigenasi, in genere ben tollerati;
- farmaci alternativi: analgesici centrali, quali il tramadolo e gli antiemicranici come l'associazione caffeina-ergotamina.

ANALGESICI (4)

Due manifestazioni: 1) crisi broncospastiche: soggetti con asma, rinosinusite e poliposi nasale (triade da aspirina); 2) sintomatologia a carico di cute e mucose; più frequentemente nei soggetti con orticaria e angioedema cronico.

Primo tipo di reazione: 8-20% pazienti adulti asmatici con rinosinusite: intolleranza all'ASA e agli altri FANS. Nella popolazione in cui all'asma e alla rinosinusite si associa anche la poliposi nasale, l'intolleranza all'ASA sale al 30-40%.

Meccanismo patogenetico: “errore biochimico” del metabolismo dell'acido arachidonico, maggior inattivazione della COX da parte dell'ASA e prevalenza della via metabolica della lipo-ossigenasi: leucotrieni (broncocostrizione, aumento della permeabilità vasale, formazione edema e ipersecrezione mucosa).



ALLERGIA AL LATTICE

Ci sono circa 250 proteine, di cui 50 potenzialmente allergizzanti



Esistono proteine che danno sensibilità crociata con frutti e vegetali: *latex fruit syndrome*

Banane, avocado, castagne, kiwi.....

Frequenza di queste sensibilizzazioni crociate:
50% reazioni al lattice

Istamino-liberazione non specifica

Molte sostanze incriminate

Clinicamente non distinguibili, la reazione anafilattica si distingue da quella anafilattoide per non essere mediata da anticorpi e non è necessaria una precedente sensibilizzazione

Istamino-liberazione non specifica

Composti basici, carichi +

Liberazione di istamina per azione diretta sulle membrane dei mastociti e basofili

FATTORI FAVORENTI

- Terreno atopico,
- la velocità di iniezione,
- iperosmolarità



Istamino-liberazione non specifica

Sintomatologia clinica meno severa

Liberazione di istamina meno massiva

FARMACI IMPLICATI

- Curari
- Oppiacei
- Propofol



Cellule e mediatori implicati



MASTOCITI E BASOFILI

ISTAMINA (H1, H2, H3)

Rilasciamento
muscolatura
liscia



Vasodilatazione,
ipotensione,
aumento
permeabilità
vascolare

Contrazione
muscolatura
liscia



Broncocostrizione
manifestazioni
digestive



CARDIOCIRCOLATORIO

Recettori H1

Rallentamento conduzione atrio-ventricolare

Effetto inotropo negativo

Vasocostrizione coronarica

Recettori H2

Aumento eccitabilità

Effetto inotropo positivo

Vasodilatazione coronarica

Recettori H3

Inibizione liberazione noradrenalina



Cellule e mediatori implicati

PROTEASI (triptasi, carbossipeptidasi...)

PROTEOGLICANI

CICLOSSIGENASI

Prostaglandine D_2 >> mastociti

Trombossani A_2 >> piastrine

- modulazione musc. liscia vascolare, bronchiale
- aumento permeabilità vascolare
- aggregazione piastrinica; prurito; dolore



Cellule e mediatori implicati

5-LIPO-OSSIGENASI

Leucotrieni

- broncocostrizione +++ rispetto istamina
- vasocostrizione +++ arterie coronarie
- effetto inotropo negativo

Cellule e mediatori implicati

FOSFOLIPIDI MEMBRANA MASTOCITI

Platelet activating factor (PAF)

- aggregazione piastrinica
- attivazione polimorfonucleati
- broncocostrizione
- vasodilatazione
- aumento permeabilità vascolare



Cellule e mediatori implicati

- serotonina
- bradikinina
- calcitonina
- monossido di azoto
-



SINTOMI CLINICI

Tableau I. – Signes cliniques des réactions en fonction du mécanisme en cause chez 583 patients d'après Laxenaire [61, 86].

	Anaphylaxie (n = 406)	Anaphylactoïde (n = 177)
Signes cutanéomuqueux :	307 (75,6 %)	152 (86 %)*
- érythème	262	150
- œdème	27	7
- urticaire	18	2
Signes cardiovasculaires :	278 (68,5 %)	60 (34 %)*
- hypotension	74	36*
- collapsus	201	22*
- arrêt cardiaque	22 (dont 2 décès)	3
- troubles du rythme	4	5
Bronchospasme	170 (42,4 %)	44 (25 %)*

* p < 0,05.

SINTOMI CLINICI

Tableau II. – Grades de sévérité clinique de la réaction anaphylactique/anaphylactoïde survenant en cours d'anesthésie. Adapté par Laxenaire ^[61], d'après Ring J et Messmer K ^[110].

Grade de sévérité	Symptômes
I	Signes cutanéomuqueux généralisés : érythème, urticaire, avec ou sans œdème angioneurotique
II	Atteinte multiviscérale modérée, avec signes cutanéomuqueux, hypotension et tachycardie inhabituelle, hyperréactivité bronchique (toux, difficulté ventilatoire)
III	Atteinte multiviscérale sévère menaçant la vie et imposant une thérapeutique spécifique = collapsus, tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme ; les signes cutanés peuvent être absents ou n'apparaître qu'après la remontée tensionnelle.
IV	Inefficacité cardiocirculatoire. Arrêt respiratoire.
V	Décès par échec de la réanimation cardiopulmonaire.

SINTOMI CLINICI

Molta attenzione ai gradi di severità I e II: possono essere misconosciuti 1) ulteriore anestesia 2) anestesia successiva



Valutazione clinica immediata

La reazione si può verificare in ogni momento

Tuttavia

più frequentemente dopo pochi minuti





SINTOMI CLINICI INIZIALI

Assenza di polso

Rash cutaneo

Difficoltà di ventilazione

Desaturazione

Se i sintomi compaiono più tardi

Allergia al lattice o alle soluzioni di riempimento

SINTOMI CLINICI

Tableau III. – Symptômes cliniques de l'anaphylaxie peranesthésique observés en France,

Signes cliniques	Nombre de patients	(%)	Symptôme unique (nombre de patients)
Signes cardiovasculaires :			
- hypotension	85	(17,8 %)	10
- collapsus	256	(53,7 %)	40
- bradycardie	10	(2,1 %)	
- arrêt cardiaque	19	(4,0 %)	
Bronchospasme	211	(44,2 %)	15
Symptômes cutanés	332	(69,6 %)	37
Œdème	56	(11,7 %)	

MANIFESTAZIONI CUTANEO-MUCOSE

Frequentemente primo segno

Interessano le regioni ricche di mastociti: faccia, collo, torace

PRODROMI

Sensazione di bruciore, solletico, punture di spillo....

POI

Eritema rosso o eruzioni maculo papulose

Edema di Quinke

*Può coinvolgere laringe (disfonia e stridore inspiratorio),
faringe (disfagia), lingua, vie aeree, mani e poi tutto il corpo.*

ATTENZIONE

Possono mancare se subito shock e collasso cardiovascol.

MANIFESTAZIONI RESPIRATORIE

40% dei casi

infiltrazione edematosa della mucosa, broncocostrizione

VIE AEREE SUPERIORI

Rinorrea, ostruzione nasale, tosse secca, ostruzione vie aeree superiori per edema lingua, palato molle, orofaringe, ipofaringe, epiglottide o laringe

VIE AEREE INFERIORI

Broncospasmo, tosse secca, tachipnea, cianosi rapida, arresto cardiaco



SEGNI CARDIOCIRCOLATORI

Collasso cardiovascolare

FASI

1) shock ipercinetico: tachicardia, diminuzione resistenze vascolari sistemiche = vasodilatazione arteriole precapillari

2) vasodilatazione del settore venoso capacitativo = diminuzione precarico dx e sin = arresto cardiaco

SE LO SHOCK SI PROLUNGA

3) shock ipocinetico ipovolemico secondario allo stravasamento di plasma transcapillare

EVOLUZIONE

Se il trattamento è corretto e rapido

evoluzione favorevole in qualche decina di minuti

L'eritema, il broncospasmo e l'ipotensione scompaiono per primi

La tachicardia e l'edema faciale persistono qualche ora

Se il paz. è trattato con β bloccanti: rischio

COMPLICAZIONI

Shock cardiogeno, ARDS, insuff. epatica renale, sindrome emorragica, coma vegetativo.

Mortalità 5-6% dei casi

SOSTANZE RESPONSABILI

Tableau V. – Substances responsables des réactions anaphylactiques peranesthésiques recensées dans les cinq enquêtes épidémiologiques du Groupe d'études des réactions anaphylactoïdes peranesthésiques.

	1984-1989 <i>n</i> = 821	1990-1991 <i>n</i> = 813	1992-juin 1994 <i>n</i> = 1 030	juillet 1994-1996 <i>n</i> = 734	1997-1998 <i>n</i> = 486
Curarisants	81,0 %	70,2 %	59,2 %	61,6 %	69,2 %
Latex	0,5	12,5	19,0	16,6	12,1
Hypnotiques	11,0	5,6	8,0	5,1	3,7
Morphiniques	3,0	1,7	3,5	2,7	1,4
Colloïdes	0,5	4,6	5,0	3,1	2,7
Antibiotiques	2,0	2,6	3,1	8,3	8,0
Autres	2,0	2,8	2,2	2,6	2,9
Total	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %

n = nombre de substances incriminées.





FATTORI FAVORENTI

1) Sesso: predominanza femminile (reazione crociata con cosmetici..?) anche per il latex

2) Eta': picco a 40aa donne, 50aa uomini

3) Atopia: predisposizione alla sintesi di IgE specifiche. Si sospetta se: *eczema costituzionale, asma infantile, rinite allergica*

4) Allergie alle medicine: primo fattore di rischio da considerare

5) Allergia al lattice: rischiano a) bimbi con spina bifida b) sanitari c) soggetti con esposizione professionale d) paz. con allergie a frutti e) forse anche paz. con raffreddore da fieno, rinite, asma o eczema

INDIVIDUAZIONE DEI PAZIENTI A RISCHIO



QUESTIONNAIRE PRÉANESTHÉSIQUE

Nom : _____ Prénom : _____ Date de naissance : _____
 Sexe : _____ Profession : _____ Date de consultation : _____

1 • Avez-vous déjà été opéré(e) oui non
 Si oui : combien de fois ?

2 • Avez-vous déjà eu une anesthésie générale ? oui non
 Si oui : combien de fois ?
 Date(s)

L'anesthésiste vous a-t-il signalé un incident oui non
 Si oui : lequel ?
 Quand ?

3 • Avez-vous déjà eu une anesthésie locorégionale ? oui non
 (rachianesthésie, péridurale, anesthésie du bras,
 de la jambe, de l'œil...)

Y a-t-il eu un incident ? oui non
 Si oui : lequel

4 • Avez-vous déjà eu une anesthésie locale chez le dentiste ? oui non
 Y a-t-il eu un incident ? oui non
 Si oui :

5 • Souffrez-vous ou avez-vous souffert : oui non
 de rhume des foies ? oui non
 d'eczéma dans l'enfance oui non
 d'asthme oui non

6 • Avez-vous déjà « fait une allergie » ? :

- Si oui, à quoi :
 - Médicaments :
 - antibiotique
 - aspirine, anti-inflammatoire
 - autres
 - Injection pour radiographie (iode)
 - Aliments :
 - banane, avocat, kiwi, châtaigne
 - autres
 - Produits en latex (ou en caoutchouc) :
 - en gonflant des ballons de baudruche
 - durant des soins dentaires
 - au contact de gants en latex
 - au contact de préservatif
 - durant un examen gynécologique
- Comment cette « allergie » s'est-elle manifestée ?

7 • Êtes-vous en contact fréquent avec du matériel en latex dans votre vie professionnelle ou quotidienne ? oui non



PREMEDICAZIONE

Corticosteroidi e antagonisti dei recettori H₁ e/o H₂ dell'istamina?

Possono prevenire il broncospasmo e le variazioni emodinamiche secondarie all'istaminoliberazione, ma non la reazione anafilattica

Profilassi farmacologica

associazione antagonista recettori H1-H2 e glucocorticoide

Metilprednisolone 8-16 mg 1 cps x 2 (anche la mattina dell'intervento)

Ranitidina 150 mg 1 cps x 2 (anche la mattina dell'intervento)

Fexofenadina 1 cps (o levocettrizina 5 mg 1 cps alla sera)



TRATTAMENTO (1)

- 1) interrompere l'esposizione all'allergene
- 2) minimizzare gli effetti dei mediatori liberati
- 3) inibirne la produzione e la liberazione

Assicurare la libertà delle vie aeree (anche intubazione!) per edema faringolaringeo

Somministrare ossigeno

Accesso venoso

Provare pressione

Arti inferiori innalzati



TRATTAMENTO (2)

adrenalina

- 1) vasocostrittrice (agonista α_1)
- 2) inotropo positivo (agonista β_1)
- 3) broncodilatatrice (agonista β_2)
- 4) diminuisce la liberazione di mediatori (mastociti e basofili)

Dose e via di somministrazione

Sottocute o intramuscolo: **0.5 - 1 mg (10mcg.Kg⁻¹)**

Ripetere ogni 10 min

PREVENZIONE (2) LATTICE

Protocollo per il trattamento dei pazienti con allergia al lattice

A) identificazione dei pazienti a rischio:

Gruppo 1) p. con anafilassi in seguito al contatto con il lattice;

Gruppo 2) p. con reazioni allergiche locali, o riniti, congiuntivite ecc in seguito al contatto con la gomma naturale;

Gruppo 3) p. con predisposizione sensibilizzazione lattice (spina bifida..)

B) identificazione prodotti con lattice

C) allestimento di saa operatoria latex-free per il gruppo 1

D) farmaci e attrezzature di emergenza (maschere, tubi, deflussori, siringhe) anch'essi latex free;

E) Trattamento in sicurezza. P. a rischio come primo caso della giornata, dopo una opportuna pulizia della sala (no particelle aeree di lattice). Tutto il personale deve essere a conoscenza del trattamento di un p. a rischio; nessuno deve entrare nella sala.