



da: **Andrea Barbalace**

Scuola di Specializzazione in Pediatria - Università degli Studi di Messina

E-mail: barbalaceandrea@hotmail.it

Risk factors and indicators of severe systemic insect sting reactions

J. Stoevesandt, G.J. Sturm, P. Bonadonna, J.N.G. Oude Elberink, A. Trautmann

Allergy 2019 Jun 13. doi: 10.1111/all.13945

La review ¹ descrive i principali fattori di rischio ed indicatori delle reazioni anafilattiche indotte dalla puntura di imenotteri. L'articolo, appare dunque particolarmente interessante ed utile nella conoscenza di questo raro ma critico fenomeno, al fine di poter mettere in atto tutte le misure di prevenzione e cura volte a scongiurare eventi gravi e potenzialmente fatali.

Background

L'allergia al veleno di *Hymenoptera* (api, vespe e calabroni), insieme a quelle alimentare ed a farmaci, occupano le prime tre posizioni fra le cause di anafilassi al mondo ². I tassi di prevalenza stimati variano in base alle aree geografiche: dal 3,3% della popolazione adulta degli USA, al 7,5% di quella europea ³.

Le reazioni indotte da punture di insetto, coprono un ampio spettro di sintomi che vanno dalla sola orticaria/angioedema, a quadri di vera e propria anafilassi fino agli esiti fatali. Approssimativamente, circa un quarto (range 17,5-42%), di queste reazioni sono classificate come severe. Questa ampia variabilità è dovuta probabilmente ai diversi *grading systems* utilizzati per classificare la gravità delle reazioni.

Secondo una recente review ⁴, la mortalità correlata al veleno di imenotteri sarebbe inferiore ad 1 caso ogni 100.000/anno. Gli stessi autori, inoltre, ribadiscono come il rischio stimato di anafilassi fatale per un paziente allergico al veleno aggiunge poco al suo rischio complessivo di mortalità.

È importante sottolineare come le reazioni fatali siano probabilmente sottostimate, questo a causa sia della frequente assenza di testimoni e di chiari segni di anafilassi obiettivabili, che per il fatto che oltre il 60% dei pazienti deceduti non era a conoscenza della propria allergia al veleno di imenotteri ³.

Obiettivi

Una stima accurata e precisa del rischio di reazioni gravi è il requisito essenziale per la raccomandazione all'inizio o interruzione dell'immunoterapia specifica (ITS) e/o alla prescrizione di epinefrina autoiniezzabile. Inoltre, la review sottolinea l'importanza finora sottostimata, di fattori di rischio situazionali e cofattori di anafilassi da veleno di imenotteri.

Metodi

Sono stati inclusi preferenzialmente articoli pubblicati dal 2008 al 2018. I dati per i fattori di rischio delle reazioni fatali, sono stati estrapolati da database europei, australiani e nordamericani ⁴.

Fattori di rischio situazionali

La somministrazione ritardata di epinefrina determina un esito sfavorevole delle reazioni anafilattiche indipendentemente dall'allergene. La prescrizione di autoiniezzatori di epinefrina è raccomandata per i pazienti allergici al veleno non trattati con ITS e con una storia di reazioni che coinvolgono più di un apparato (può anche essere considerata in quelli con reazioni limitate a cute e/o mucose).

La postura eretta (o seduta) durante l'anafilassi è stata identificata fra i fattori di rischio per esito fatale ed è attribuibile a danno ischemico cardiaco.

L'esercizio fisico (specie se intenso) durante o, maggiormente, dopo la puntura dell'insetto, è stato correlato (seppure non in maniera così evidente come nelle anafilassi da allergie alimentari) a reazioni severe.

Dati insufficienti vi sono per altri fattori di rischio: localizzazione della puntura (es. al capo), assunzione di alcol o ac. acetil-salicilico, infezioni concomitanti, stress e fase mestruale.

Fattori di rischio a lungo termine

Esistono evidenze riguardo l'associazione fra mastocitosi sistemica ed elevata incidenza di reazioni anafilattiche severe correlate a puntura di imenottero (specie fra quelle ad esordio con shock ipotensivo). La maggiore correlazione è stata riscontrata con le forme "indolenti" (sesso maschile, bassi livelli di triptasi sierica, assenza di mutazioni gene KIT e manifestazioni cutanee) rispetto alle forme "aggressive" di mastocitosi sistemica ⁵.

I disordini della clonalità dei mastociti sono un potenziale fattore di rischio per le recidive (specie severe) da puntura di imenottero durante o dopo ITS. La prescrizione di un autoiniettore di epinefrina è quindi considerata obbligatoria prima, durante e dopo l'interruzione dell'ITS in questo gruppo di pazienti. Quasi tutte le linee guida raccomandano ITS prolungata per pazienti con mastocitosi, nonostante la malattia concomitante possa potenzialmente aumentare il rischio di effetti avversi dell'ITS, esiste un consenso generale sul fatto che il trattamento sia ragionevolmente sicuro ed efficace.

L'età (> 40 anni) è un importante fattore di rischio per le reazioni anafilattiche gravi e fatali da veleno di imenottero. In parte, questo viene spiegato dagli autori dalla maggiore incidenza di comorbidità (es. patologie cardiovascolari).

L'utilizzo dei farmaci antiipertensivi (più evidenze per i beta-bloccanti, meno per gli ACE-inibitori), sarebbe associato (specie se in uso combinato) ad un aggravamento della sintomatologia anafilattica in caso di puntura di imenotteri in soggetti predisposti. Questo dato è importante perché permetterebbe di intervenire su un preciso fattore di rischio. In atto, però, non ci sono raccomandazioni sufficienti per interrompere un trattamento con i suddetti farmaci (prescritti secondo linee guida) alla luce del non evidente vantaggio rischio-beneficio ⁴.

Il sesso maschile viene associato ad una maggiore frequenza di reazioni anafilattiche gravi e potenzialmente fatali, rispetto a quello femminile.

Molti autori descrivono maggiore tendenza a sviluppare reazioni gravi dopo puntura di vespa e non di ape. Questo sarebbe in contrasto con l'incrementato rischio di reazioni avverse e dunque di fallimento dell'ITS, dei pazienti che la effettuato con veleno di ape.

Osservazioni dalle precedenti reazioni a puntura

Le attuali linee guida non raccomandano l'ITS nei pazienti che sviluppano una reazione esclusivamente cutanea seppur generalizzata. In contrasto, Ruëff et al. ⁶, ritengono che sia un predittore di successive reazioni avverse molto gravi da qui, dunque, la necessità di avviare ITS.

La frequente assenza di orticaria/angioedema nelle reazioni anafilattiche più gravi, è attribuibile sia al massiccio rilascio di epinefrina endogena che alla preferenziale attivazione dei mastociti cardiaci. Anche la contemporanea presenza di *flushing* è associabile ad un incremento della triptasi sierica.

Infine, anche il tempo di insorgenza della reazione anafilattica appare un valido indicatore della gravità ⁴. Infatti, la latenza inferiore a 5 minuti è fortemente correlata ad esiti infausti (mediamente il tempo che intercorre fra la puntura e l'arresto cardiaco è di 15 minuti).

Test diagnostici

Fra i molti test oggi disponibili, solo la misurazione del livello basale di triptasi sierica appare attendibile, facilmente disponibile ed effettuabile per predire il rischio individuale di grave reazione avversa. In pazienti che avviano ITS, in prima giornata di terapia, un incremento in assenza di sintomi suggestivi di anafilassi, è predittivo di futuri eventi avversi legata alla stessa. Ad ausilio del test sopracitato, la determinazione dell'attività del Fattore attivante le piastrine acetil-idrolasi sembra una valida opzione, nonostante non sia effettuato in maniera routinaria. Nessun significato rivestono invece: IgE totali o specifiche e test cutanei.

Conclusioni

La mastocitosi sistemica indolente e l'età avanzata sono i principali fattori di rischio non modificabili per l'anafilassi grave indotta da puntura e quindi rafforzano l'indicazione per l'ITS e la prescrizione di un autoiniettore di epinefrina. I farmaci antiipertensivi concomitanti sono modificabili e, quindi, un potenziale bersaglio per misure di riduzione del rischio (la loro rilevanza è comunque controversa ed un'analisi approfondita dei *pro* e dei *contro* dovrebbe precedere qualsiasi decisione di sostituire un trattamento antiipertensivo orientato alle linee guida). L'uso corretto e tempestivo di autoiniettori di epinefrina, le raccomandazioni per interrompere l'esercizio fisico ed assumere una posizione supina durante l'episodio anafilattico acuto sono elementi molto importanti per l'istruzione dei pazienti a rischio e dei loro *caregivers*.

L'assenza di orticaria (con o senza angioedema) durante l'anafilassi indotta da puntura è fortemente indicativa di una reazione grave, aumento della triptasi e clonalità dei mastociti.

Commento

La review ¹ descrive i principali fattori di rischio ed indicatori delle reazioni anafilattiche indotte dalla puntura di imenotteri. L'articolo, appare dunque interessante ed utile nella conoscenza di questo raro (< 1:100.000 decessi/anno) ma critico fenomeno, al fine di poter mettere in atto tutte le misure di prevenzione e cura volte a scongiurare eventi gravi e potenzialmente fatali. Gli autori fanno luce sull'importanza di alcuni *fattori modificabili*: farmaci antiipertensivi, uso corretto e tempestivo di autoiniettori di epinefrina, esercizio fisico e posizione supina durante l'episodio anafilattico; ed altri *non modificabili*: sesso maschile, età > 40 anni e mastocitosi sistemica.

Ruolo centrale per la terapia delle forme gravi è rivestito dall'ITS.

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

Bibliografia

- ¹ Stoevesandt J, Sturm GJ, Bonadonna P, et al. Risk factors and indicators of severe systemic insect sting reactions. *Allergy* 2019 Jun 13.
- ² Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69:1026-45.
- ³ Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2018;73:744-64.
- ⁴ Turner PJ, Jerschow E, Umasunthar T, et al. Fatal anaphylaxis: mortality rate and risk factors. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1169-78.
- ⁵ Álvarez-Twose I, Zanotti R, González-de-Olano D, et al. Nonaggressive systemic mastocytosis (SM) without skin lesions associated with insect-induced anaphylaxis shows unique features versus other indolent SM. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:520-8.
- ⁶ Rüeff F, Vos B, Oude Elberink J, et al. Predictors of clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2014;44:736-46.

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza "Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0)", che consente agli utenti di distribuire, rielaborare, adattare, utilizzare i contenuti pubblicati per scopi non commerciali; consente inoltre di realizzare prodotti derivati comunque e sempre solo a fini non commerciali, citando propriamente fonte e crediti di copyright e indicando con chiarezza eventuali modifiche apportate ai testi originali.