



## **Allergia agli anestetici in un paziente pediatrico con patologia chirurgica**

Davide Caimmi, Luca Artusio, Ilaria Brambilla, Patrizia Bulzomì, Elisabetta De Sando,  
Letizia Lupo, Giulia Masa, Gian Luigi Marseglia

*Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

---

### **Abstract**

#### ***Allergia agli anestetici in un paziente pediatrico con patologia chirurgica***

Purtroppo esiste ancora molta confusione sull'interpretazione dei risultati dei test allergologici a farmaci. Occorre ricordare che purtroppo il CAST, soprattutto per i FANS, può dare risultati falsamente positivi. Evitare poi di ricercare a priori un'allergia nei confronti di anestetici o di lattice potrebbe impedire ad alcuni pazienti di beneficiare di alcune cure mediche. Il lattice, soprattutto, non deve essere testato *in toto*, ma il medico deve richiedere di testare i differenti ricombinanti del lattice, prima di diagnosticarne una eventuale allergia.

#### ***Allergy to anaesthesia drugs in paediatric patient with surgical pathology***

Unfortunately, there is still much confusion over the correct interpretation of drugs allergic tests. In specific, clinicians need to remember that the CAST test show poor sensitivity and poor specificity mainly when anti-inflammatory drugs are tested. Avoiding to test local or general anesthetics or latex could put to some risk a patients. Moreover, latex has not to be tested as a whole (latex extracts). In facts, clinicians should test its recombinants, before declaring a patient as allergic to latex.

---

### **Caso Clinico**

Mattia giunge alla nostra attenzione all'età di 10 anni e mezzo per essere sottoposto a valutazione anestesiológica pre-intervento chirurgico di ernioplastica inguinale sinistra.

La richiesta faceva riferimento ad una sospetta allergia al lattice, ai curari, agli ipnotici e ai FANS (anti-infiammatori non steroidei).

In seguito a un episodio di broncospasmo, qualche anno prima, Mattia era stato seguito presso un Centro di Allergologia Pediatrica, dove vennero riscontrati valore di IgE totali di 1462 kU/l e positività al RAST per erba canina, coda di topo, segale, bambagiona, betulla verrucosa, nocciolo, olivo, artemisia-ambrosio, assenzio, erba vetriola, grano, arachidi, piselli, pomodoro, nocciole, pera, pesca, kiwi, semi di soia, albicocca, castagno.

Sulla base di questi accertamenti Mattia venne posto in un regime dietetico privo di frutta fresca e secca e fu vivamente consigliato ai genitori che il piccolo avesse sempre a disposizione un kit d'urgenza comprendente adrenalina.

Sempre dall'anamnesi era emerso che Mattia era stato sottoposto nel corso della sua vita a 2 interventi chirurgici in anestesia generale e precisamente: all'età di 2 anni per lesione dei tendini della mano destra e all'età di 3 anni, per correzione di ernia inguinale destra. Inoltre all'età di 9 anni era stato sottoposto ad otturazione di carie dentale, in anestesia locale (articaina) ed era venuto a contatto dei guanti di lattice del dentista. In tali occasioni, tuttavia, non risulta che il piccolo avesse manifestato alcuna reazione allergica.

Nel novembre 2008, mentre era ricoverato in un reparto di chirurgia per essere sottoposto a intervento di ernioplastica inguinale questa volta a sinistra, venne richiesto sulla base dell'anamnesi allergologica un ulteriore esame RAST che dimostrò positività anche per lattice (IgE 46 kU/l).

In seguito a tale riscontro, Mattia è stato inviato presso il reparto di Chirurgia Pediatrica di Pavia, reparto dotato di una sala chirurgica *latex-free*. Presso il nostro laboratorio, è stato ripetuto il RAST, che ha confermato la positività per lattice (IgE 38 kU/l) ed è stato eseguito CAST per ipnotici, curari e antinfiammatori non steroidei, che ha evidenziato positività per *atracurium*, *propofol*, *suxamethonium*, *vecuronium*, lattice, ibuprofene, indometacina, paracetamolo, acido mefenamico.

A metà gennaio 2009 Mattia è giunto alla nostra osservazione inviatoci dall'anestesista del reparto di chirurgia pediatrica per un parere allergologico in vista dell'intervento.

Il *prick test* per lattice è risultato negativo. Gli antigeni per ricombinanti per il lattice hanno mostrato positività esclusivamente per la profillina, determinante minore del lattice.

Mattia è stato quindi sottoposto a test cutanei (*prick test* e intradermoreazione) per curari (Esmeron® e Nimbex®), ipnotici (Propofol® e Midazolam®) e morfiniti (morfina e fentanest), come concordato con l'anestesista, e a test di provocazione al lattice.

I test cutanei per gli anestetici e il test di provocazione al lattice sono risultati negativi.

Mattia è stato sottoposto a *rubbing test*: dopo aver bagnato l'avambraccio con dell'acqua è stato strofinato per 30 secondi sulla pelle bagnata un guanto di lattice. Dopo 15 e 60 minuti abbiamo valutato la presenza o meno di reazione cutanea o respiratoria [8].

Quindi Mattia è stato sottoposto al test d'uso: dopo aver bagnato entrambi le mani ha indossato un guanto in lattice su una e un guanto in vinile sull'altra per 15 minuti, quindi a 15 e a 60 minuti è stata valutata la cute e la ricerca di sintomi respiratori e sistemici, secondo il metodo di Turjanmaa [9]. Entrambi i test sono risultati negativi.

## Conclusioni

Sulla base dei risultati ottenuti abbiamo pertanto stilato la nostra consulenza:

“Al Collega Anestesista:

1. Dal momento che Mattia sia nel mese di dicembre sia nel mese di gennaio aveva assunto paracetamolo senza manifestare alcuna reazione, abbiamo interpretato il CAST per il paracetamolo come un falso positivo e pertanto si ritiene di poter consigliare tranquillamente tale farmaco come analgesico post-intervento.
2. Per quanto riguarda i curari, gli ipnotici e i morfiniti, Mattia potrà certamente beneficiare di quelli che abbiamo testato, con un rischio di reazione avversa peri-operatoria pari quello rilevabile nella popolazione generale.
3. Per quanto riguarda il lattice Mattia può essere sottoposto ad intervento senza alcun problema legato ad esposizione al lattice in quanto il test di provocazione ha confermato i dati che ci erano pervenuti dallo studio degli allergeni ricombinanti, che avevano mostrato una positività

per la profillina determinante minore del lattice. Risulta infatti dalla letteratura che nei pazienti con sintomatologia clinica di anafilassi da lattice non si riscontra una sensibilizzazione esclusiva all'rHev b8, antigene ricombinante profillinico dell'*Hevea brasiliensis* [16]; in altre parole chi presenta una sensibilizzazione esclusiva all'rHEV b8 non presenta sintomatologia anafilattica in seguito ad esposizione a lattice.

4. Per quanto riguarda i frutti che *cross*-reagiscono con il lattice, dal momento che Mattia ha presentato una sintomatologia caratterizzata da prurito orale all'ingestione di essi, si è consigliato di proseguire una dieta di eliminazione per gli stessi in funzione di una possibile *cross*-reattività.”

## Discussione

### *L'allergia al lattice*

Il lattice di gomma naturale si ottiene dalla linfa latteata dell'albero della gomma, *Hevea Brasiliensis*, una pianta tropicale del genere delle *Euphorbiaceae*. Quest'albero viene coltivato in America Centrale e Meridionale, in Africa e nel Sud dell'Asia. Durante il processo di lavorazione vengono aggiunti vari additivi, in base alle caratteristiche che si vogliono ottenere nel prodotto finito. Il lattice è presente in più di 40.000 prodotti d'uso quotidiano, medico e casalingo: si trova in forma secca negli pneumatici, lavorato in guanti chirurgici, o in guanti di uso casalingo, in cateteri, in preservativi, in tettarelle del bambino, in palloncini, ecc. Oltre all'elastomero della gomma, nel lattice sono presenti un gran numero di metaboliti e proteine. Una piccola proporzione di queste proteine è responsabile dell'allergia, che è un tipo di ipersensibilità IgE-mediata. L'allergia al lattice rappresenta però una reazione immune mista di I tipo IgE mediata (ipersensibilità immediata) e di IV tipo (ipersensibilità ritardata).

L'identificazione degli allergeni maggiori del lattice e la produzione degli allergeni ricombinanti è cruciale per la comprensione dell'allergia al lattice e per la relativa gestione. Su queste basi, negli ultimi 10 anni, molti sforzi sono stati fatti per ridurre l'incidenza dell'allergia al lattice [1]. Il vantaggio delle proteine ricombinanti sta nella riproducibilità su vasta scala di molecole perfettamente riproducibili. Dalla comparsa del primo allergene ricombinante Hevb 1, più di una dozzina di allergeni del lattice sono stati riprodotti in forma ricombinante.

Attualmente sono state riconosciute dall'Unione Internazionale delle Società Immunologiche (IUIS) come agenti responsabili dell'allergia al lattice 13 proteine-allergeni del lattice di gomma naturale e come tali sono state iscritte nel registro del Comitato di Nomenclatura Internazionale degli allergeni (Hevb 1-13) [2]. Il ricorso agli allergeni isolati nativi e/o ricombinati permette di delineare il profilo specifico della sensibilizzazione al lattice in funzione dei vari tipi di esposizione al lattice stesso [3-4].

La diagnosi di allergia al lattice si basa sulla storia clinica positiva e sul risultato positivo alle prove *in vivo*. Sulla base dei sintomi specifici dei pazienti (orticaria, eritema acuto, sintomi respiratori come rinite allergica ad asma) può anche essere effettuato il *challenge*. Vari studi hanno evidenziato discordanza di risultati tra i test *in vivo* (epicutanei) ed *in vitro*. Tale fenomeno potrebbe essere spiegato dalla mancanza di una specifica reattività cutanea all'estratto, o dalla mancata rilevazione nella prova *in vitro* di determinati anticorpi IgE specifici per il lattice diretti contro particolari epitopi o da una combinazione di entrambi i fattori. False negatività al dosaggio delle IgE specifiche potrebbero essere messe in relazione all'assenza o scarsità di alcune componenti allergeniche dell'estratto utilizzato per legare l'anticorpo. Si è potuto constatare che il valore diagnostico delle IgE specifiche circolanti è stato significativamente incrementato con l'aggiunta all'estratto naturale del lattice dell'allergene ricombinate Hevb 5, precedentemente sottorappresentato.

Hevb 1, il primo allergene del lattice descritto da Czuppon *et al.* [5] è il cosiddetto fattore di allungamento della gomma. Secondo studi il 54-100% dei pazienti con spina bifida (SB) mostra

allergia e reattività a Hevb 1, mentre solo il 13-32% degli operatori sanitari mostra tale reperto [6]. Inoltre sono stati identificati epitopi di Hevb1 sia sulle cellule T che B. Basandosi sull'analisi dei profili di sensibilizzazione, Hevb 2, 5, 6.01, e 13 sono i maggiori allergeni per gli operatori sanitari e per i bambini affetti da spina bifida; l'Hevb1 è, in aggiunta ai precedenti, il maggior allergene per spina bifida. Questi allergeni ricombinanti devono essere inclusi in sufficiente quantità negli estratti diagnostici standardizzati del lattice. Hevb 3 fa parte integrante delle piccole particelle di gomma ed è esente da modifiche post-translazionali come la glicosilazione. Un ulteriore allergene importante del lattice è Hevb 5, una proteina silicea e termostabile. Hevb 5 come anticipato potrebbe essere l'allergene mancante per colmare la lacuna diagnostica per alcuni pazienti con reattività e allergia clinica ma non sierologica. Uno degli allergeni più importanti per quanto riguarda gli operatori sanitari sembra essere la proeveina (una preproteina indicata come Hevb 6.01) [7].

Altri allergeni come Hevb 7, 8, 9, 10, 11 e 12 sono stati presi in considerazione per verificare *cross*-reattività. La *cross*-reattività carboidrati-determinata è solo di minore rilevanza per determinare allergia al lattice.

Hevb 1, 2, 5, 6.01 and 13 sono in generale i maggiori allergeni riscontrati e per tale motivo devono essere inclusi negli estratti utilizzati nei test *in vitro*. Hevb 7, 8, 9, 10, 11 e 12 anche se di minore rilevanza clinica, inoltre devono essere presenti e sono di utile valutazione nella reattività crociata dell'allergia al lattice [7].

### ***L'allergia agli anestetici***

Le reazioni di ipersensibilità agli anestetici e agli agenti usati in ambito peri-operatorio sono aumentati negli ultimi anni nei Paesi più sviluppati. Molte delle reazioni sono di origine immunologica (IgE-mediata, anafilassi) o legate al rilascio diretto di istamina (reazioni anafilattoidi). L'incidenza di anafilassi è stimata nell'ordine di 1:3000–1:110000 anestesie [10] e qualsiasi farmaco somministrato nel periodo peri-operatorio può essere causa di forme allergiche severe. Tuttavia le forme anafilattiche non sono distinguibili dalle forme non immuno-mediate, che costituiscono il 30-40% delle reazioni di ipersensibilità [11]. Per quanto riguarda i curari essi costituiscono la causa più frequente: secondo alcuni autori nel 90% dei casi [12] e secondo altri studi varia dal 55 al 69%. Il lattice è il secondo agente responsabile d'anafilassi dopo i curari e soprattutto interessa i soggetti multioperati e atopici. Dopo questi seguono per frequenza di causa di reazione gli antibiotici, i colloidali, i morfinaici, gli ipnotici e quindi gli altri farmaci o disinfettanti usati. Test *in vivo* e *in vitro* sono utili per trovare la causa della reazione. Prendersi in carico di un episodio di anafilassi in sala operatoria richiede la collaborazione di anestesisti, chirurghi e allergologi [13].

Un bilancio allergo-anestesiologico va fatto in quei pazienti pediatrici che hanno presentato delle manifestazioni cliniche d'allergia durante una precedente anestesia.

Si cerca allergia al lattice, invece, nei pazienti che hanno presentato delle manifestazioni cliniche d'allergia per un'esposizione al lattice che sono stati multioperati (soprattutto per spina bifida e mielomeningocele) o che presentano manifestazioni cliniche all'assunzione di banana, kiwi, avocado, castagna, papaya per la frequente *cross* reazione con il lattice, dovuta ad omologia strutturale chimica.

Per tutti gli altri pazienti non è consigliabile eseguire un bilancio predittivo di *screening*, in ragione dell'assenza di conoscenze sufficienti del valore predittivo positivo e negativo dei test cutanei e degli esami biologici nella popolazione generale.

Tutti i valori falsamente positivi o negativi portano ulteriori rischi per il paziente, poiché inducono un cambiamento nelle tecniche di anestesia, che non risultano in tal modo adatte al singolo caso. Tuttavia, un recente studio [14] ha mostrato che utilizzando due *marker* di attivazione (CD63 e IgE) e calcolando i risultati per indice di attivazione tramite la citometria a flusso, la specificità aumenta a circa 98-100%, mentre la sensibilità si mantiene a valori inferiori (47-100%).

Non ci sono evidenze che supportino degli *screening* pre-operatori sistematici nella popolazione generale [15]. Andranno comunque valutati da un punto di vista allergologico tutti quei pazienti che risultano essere ad alto rischio.

Il bilancio prevede test cutanei quali *prick test* e intradermoreazioni, la cui sensibilità è del 97%, la cui specificità è superiore al 95% e il cui valore predittivo positivo dei curari è eccellente.

L'atopia costituisce un fattore di rischio, in quanto favorisce l'istamino-liberazione non specifica, che si può verificare quando si usa un curaro che è istamino-liberatore.

---

### **Bibliografia**

1. Raulf-Heimsoth M, Rihs H-P, Rozynek P et al. Quantitative analysis of immunoglobulin E reactivity profiles in patients allergic or sensitized to natural rubber latex (*Hevea brasiliensis*). *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 1657-1667.
2. Allergen Nomenclature. I.U.I.S. Allergen Nomenclature Sub-Committee.
3. Yeang H-Y. Natural rubber latex allergens: new developments. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 99-104.
4. Wagner S, Breiteneder H. *Hevea brasiliensis* latex allergens: current panel and clinical relevance. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 136: 90-7.
5. Czuppon AB, Chen Z, Rennert S et al. The rubber elongation factor or rubber trees (*Hevea brasiliensis*) is the major allergen in latex. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 690-697.
6. Rihs HP, Chen Z, Schumacher S et al. Recombinant Hev b 1: Large-scale production and immunological characterization. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1285-1292.
7. Raulf-Heimsoth M, Brüning T, Rihs H-P. Recombinant latex allergens. *Revue Française s'allergologie et d'immunologie clinique* 2007; 47: 123-125.
8. Sastre J, Nieto F, Rico P et al. Specific immunotherapy with a standardized latex extract in allergic workers: a double blind, placebo-controlled study. *JACI* 2003; 111: 985-994.
9. Turjanmaa K. Incidence of immediate allergy to latex gloves in hospital personnel. *Contact Dermatitis* 1987; 17: 270-275.
10. Mertes PM, Aimone-Gastin I, Guéanr-Rodriguez RM, et al. Hypersensitivity reactions to neuromuscular blocking agents. *Curr Pharm Des* 2008; 14: 2809-2825.
11. Mertes PM, Laxenaire MC. Allergy and anaphylaxis in anaesthesia. *Minerva anesthesiologica* 2004; 70: 285-291.
12. Harboe T, Guttormsen AB, Irgens A et al. *Anesthesiology* 2005; 102: 897-903.
13. Reisacher WR. Anaphylaxis in the operating room. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 16: 280-284.
14. Sainte-Laudy J, Orsel I. Interest of a new flow cytometric protocol applied to diagnosis and prevention of anaesthetic accidents induced by neuromuscular blockers. *Revue française d'allergologie et immunologie clinique* 2008; 48: 470-475.
15. Mertes PM, Aimone-Gastin I, Guéanr-Rodriguez RM et al. Hypersensitivity reactions to neuromuscular blocking agents. *Curr Pharm Des* 2008; 14: 2809-2825.
16. Ebo DG, Hagendorens MM, Bridts CH et al. Sensitization to cross-reactive carbohydrate determinants and the ubiquitous protein profilin: mimickers of allergy. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 137-144.