

Traduzione a cura di:

**Riccardo Castagnoli, Martina Votto, Maria De Filippo**

Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP)



Composizione grafica:

**Chiara Tontini, Nino Nanava**

Associazione Allergologi e Immunologi Territoriali Ospedalieri (AAITTO)

Georgian Association of Allergology and Clinical Immunology (GAACI)

## Diagnosi e gestione della anafilassi indotta da farmaci in età pediatrica: position paper EAACI

**Marina Atanaskovic-Markovic<sup>1</sup>  | Eva Gomes<sup>2</sup> | Josefina Rodrigues Cernadas<sup>3</sup> | George du Toit<sup>4,5,6</sup> | Mona Kidon<sup>7,8</sup>  | Semanur Kuyucu<sup>9</sup>  | Francesca Mori<sup>10</sup> | Claude Ponvert<sup>11,12</sup>  | Ingrid Terreehorst<sup>13</sup> | Jean-Christoph Caubet<sup>14</sup> **

<sup>1</sup>University Children's Hospital, Faculty of Medicine University of Belgrade, Belgrade, Serbia

<sup>2</sup>Allergy and Clinical Immunology Service, Centro Hospitalar e Universitário do Porto, Porto, Portugal

<sup>3</sup>Department of Allergy and Clinical Immunology, Head of Drug Allergy Clinic - Centro Hospitalar Universitário, Hospital S.João, Porto, Portugal

<sup>4</sup>Paediatric Allergy Group, Department of Women and Children's Health, School of Life Course Sciences, King's College London, London, UK

<sup>5</sup>Peter Gorer Department of Immunobiology, School of Immunology & Microbial Sciences, King's College London, London, UK

<sup>6</sup>Children's Allergy Service, Guy's and St. Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK

<sup>7</sup>Angioedema and Allergy Unit, Pediatric Allergy Clinic, Safra Children's Hospital and the Clinical Immunology, Chaim Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel

<sup>8</sup>Faculty of Pediatric Medicine, Sackler Medical School, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

<sup>9</sup>Faculty of Medicine, Department of Pediatric Allergy and Immunology, Mersin University, Mersin, Turkey

<sup>10</sup>Allergy Unit, Department of Pediatric Medicine, Anna Meyer Children's University Hospital, Florence, Italy

<sup>11</sup>Pulmonology and Allergy Unit, Department of Paediatrics, Hôpital des Enfants Malades, Paris, France

<sup>12</sup>Faculty of Medicine, Paris Descartes University, Paris, France

<sup>13</sup>Department of ENT, Amsterdam University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

<sup>14</sup>Pediatric Allergy Unit, Department of Child and Adolescent, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

### Corrispondenza

Jean-Christoph Caubet, Pediatric Allergy Unit, Department of Child and Adolescent, Geneva University Hospitals, Cenevre, Svizzera.

Email: Jean-Christoph.Caubet@hcuge.ch

A cura di: Philippe Eigenmann

### Abstract

Le reazioni di ipersensibilità a farmaci (DHR) costituiscono un significativo problema di sanità pubblica, in particolare per i bambini. Una delle manifestazioni più gravi di DHR è l'anafilassi, che rappresenta una situazione potenzialmente fatale. Durante gli ultimi decenni l'anafilassi è stata oggetto di particolare attenzione e recentemente sono state pubblicate le linee guida internazionali. L'anafilassi indotta da farmaci è più comunemente riportata in età adulta e il ruolo dei farmaci è meno noto nella anafilassi in età pediatrica. Gli antibiotici beta-lattamici e gli antinfiammatori non-steroidici sono i farmaci più comunemente implicati, probabilmente anche in considerazione dell'elevato numero di prescrizioni. La diagnosi si fonda sul riconoscimento della sintomatologia tipica e richiede un inquadramento allergologico completo, che comprenda in particolare i test cutanei e/o il dosaggio sierico delle IgE specifiche. Tuttavia, per un numero significativo di farmaci, il reale valore diagnostico di tali test per la diagnosi delle reazioni immediate nei bambini rimane ancora da chiarire. Generalmente, il test di provocazione col farmaco è necessario per confermare o escludere un'ipersensibilità immediata. Sebbene comunemente ci si limiti all'evitamento del farmaco incriminato (e dei farmaci analoghi), la desensibilizzazione rapida è indicata in un sottogruppo selezionato di pazienti.

Vi è necessità di studi multicentrici con un elevato numero di pazienti arruolati, per valutare il reale valore diagnostico dei test cutanei attualmente disponibili. Inoltre, è necessario lo sviluppo di nuovi test diagnostici per migliorare la gestione di questi bambini.

**PAROLE CHIAVE**

Anafilassi, bambini, aspetti clinici, allergia a farmaci, reazioni a farmaci, gestione, pediatrico

## 1 | INTRODUZIONE

L'anafilassi è una reazione di ipersensibilità sistemica ad insorgenza improvvisa e potenzialmente fatale, ed è considerata la più grave manifestazione di allergia.<sup>1,2</sup> Durante gli ultimi anni l'anafilassi è stata opportunamente oggetto di particolare attenzione e recentemente sono state pubblicate le linee guida internazionali.<sup>3</sup> Le principali cause di anafilassi includono l'allergia alimentare, l'allergia a farmaci e l'allergia al veleno di imenotteri.<sup>3</sup> Sono state descritte differenze riguardo ai fattori scatenanti e alla frequenza delle manifestazioni cliniche tra adulti e bambini. Nei bambini, l'allergia alimentare rappresenta la principale causa di anafilassi, come confermato da un recente studio che ha analizzato 1970 casi di anafilassi in pazienti pediatrici. In questo studio, i farmaci sono stati responsabili di solo il 5% dei casi di anafilassi.<sup>4</sup> L'anafilassi indotta da farmaci è più comunemente riportata in età adulta e il ruolo dei farmaci è meno noto nella anafilassi in età pediatrica.

Questo articolo analizza i dati pubblicati sulla anafilassi indotta da farmaci nei pazienti pediatrici concentrandosi sugli aspetti epidemiologici, i farmaci responsabili, le manifestazioni cliniche e la gestione terapeutica.

## 2 | EPIDEMIOLOGIA

Il problema principale per quanto riguarda i dati sulla prevalenza e incidenza della anafilassi indotta da farmaci è l'utilizzo di definizioni differenti per questa condizione, che rende difficile la comparazione fra studi. Vi è anche una grande variabilità negli indicatori utilizzati per raccogliere i casi di anafilassi, inclusi gli accessi in Pronto Soccorso, i ricoveri ospedalieri, database specifici e le prescrizioni di adrenalina.<sup>5-7</sup>

Inoltre, una diagnosi accurata di anafilassi nei bambini può rivelarsi difficile. Tale difficoltà è almeno in parte dovuta a: incapacità dei bambini di descrivere con precisione i loro sintomi, la mancanza di sintomi cutanei fino nel 40% dei casi dovuti a reazioni a farmaci, la mancanza di dosaggio della triptasi nella maggior parte dei casi, e la difficoltà di valutare con precisione la pressione sanguigna, specialmente nei neonati.<sup>8-12</sup> Un lavoro recente sull'anafilassi in pazienti pediatrici ha mostrato che in Pronto Soccorso circa il 50% delle diagnosi viene misconosciuta.<sup>13</sup> Per questo motivo, i dati riportati sull'incidenza della anafilassi in età pediatrica hanno una grande variabilità, variando da 10,5 a 70 episodi per 100 000 persone-anno.<sup>14,15</sup> La maggior parte degli studi riportano che il tasso di anafilassi è aumentato negli ultimi decenni in tutte le fasce di età, con un aumento del rischio di prognosi infausta in adolescenti/giovani adulti, in coloro che hanno comorbidità quali l'asma e in caso di reazioni gravi indotte da farmaci.<sup>5,16-19</sup>

### Punti chiave

Le reazioni di ipersensibilità a farmaci (DHR) costituiscono un significativo problema di sanità pubblica, in particolare per i bambini. Una delle manifestazioni più gravi di DHR è l'anafilassi, che rappresenta una situazione potenzialmente fatale. Durante gli ultimi decenni l'anafilassi è stata oggetto di particolare attenzione e recentemente sono state pubblicate le linee guida internazionali.

Questo articolo analizza i dati pubblicati sulla anafilassi indotta da farmaci nei pazienti pediatrici concentrandosi sugli aspetti epidemiologici, i farmaci responsabili, le manifestazioni cliniche e la gestione terapeutica.

Un recente studio retrospettivo condotto negli Stati Uniti sugli accessi in Pronto Soccorso per anafilassi (2005-2014) ha mostrato un aumento del numero di casi in tutte le fasce di età con l'incremento più significativo osservato nella fascia tra 5 e 17 anni (aumento del 196%). Il numero di anafilassi indotta da alimenti è aumentato del 124%, e l'anafilassi indotta da farmaci del 212%.<sup>18</sup>

Le reazioni allergiche bifasiche, che si verificano dopo una fase transitoria di benessere, sono state riportate fino nel 15% dei bambini che si presentano con anafilassi<sup>4,20,21</sup> e la percentuale potrebbe essere più alta per le reazioni indotte da farmaco.<sup>23</sup>

I dati sui casi fatali di anafilassi sono limitati. In uno studio australiano che ha analizzato sia bambini sia adulti, la morte per anafilassi è dovuta a farmaci, o "con probabilità" a farmaci, nel 58% dei casi.<sup>24</sup> Inoltre, negli Stati Uniti è stato osservato un significativo aumento di casi fatali di anafilassi indotta da farmaci in un periodo di osservazione di 12 anni, da 0,27 per milione nel 1999-2001 a 0,51 per milione nel 2008-2010; in aggiunta, i farmaci si sono rivelati essere la causa più comune di morte per anafilassi sia negli adulti sia nei bambini.<sup>25</sup> Uno studio retrospettivo su 108 casi pediatrici di anafilassi valutati in un singolo ospedale pediatrico ha mostrato una mortalità del 2%. In questo studio, 25% delle reazioni anafilattiche sono state causate da farmaci, ma nessuna di queste è risultata fatale.<sup>21</sup> I sintomi cardiovascolari e lo shock sono più frequenti tra i pazienti adulti rispetto ai bambini e/o adolescenti.<sup>26</sup> Tuttavia, alcuni dati indicano che la compromissione cardiovascolare può verificarsi più frequentemente nei bambini con anafilassi indotta da farmaci, rispetto ai casi dovuti ad alimenti o veleno di imenotteri.<sup>11,23,27</sup>

Dati pubblicati dal Registro Europeo dell'Anafilassi nel 2016 su 1970 bambini con anafilassi riporta che in solo 101 casi (5%) la causa è stata un farmaco.<sup>4</sup>

Tuttavia, altri studi offrono una prospettiva diversa, evidenziando l'importanza dell'anafilassi indotta da farmaci nella popolazione pediatrica e mostrando una crescente importanza dei farmaci nelle differenti fasce di età.

In uno studio multicentrico che analizza 224 casi (137 bambini) di anafilassi, i farmaci sono risultati responsabili di 47 episodi (21.0%). Confrontando i risultati secondo le fasce di età e l'eziologia, la percentuale di anafilassi indotta da alimenti è stata significativamente più alta nelle fasce di età 0-2 e 3-6 anni (OR: 25.6 e OR: 5,7, rispettivamente), mentre l'anafilassi da veleno di imenotteri era maggiore tra i 7 e 11 anni di età (OR: 3.6), e l'anafilassi indotta da farmaci è risultata prevalente nelle fasce di età 7-11 e >12 anni (OR: 2.6 e OR: 2.9, rispettivamente).<sup>28</sup>

Uno studio brasiliano su 191 pazienti pediatriche con pregressa anafilassi ha dimostrato che il ruolo dei farmaci nella anafilassi aumenta in parallelo con l'età e ha rivelato che i farmaci sono i principali agenti causativi di anafilassi dopo l'età di dodici anni, essendo responsabili del 44% dei casi di anafilassi.<sup>29</sup>

In un altro studio turco sull'anafilassi in pazienti pediatriche che includeva 96 pazienti valutati in un centro terziario specializzato in allergologia, il 27% dei casi di anafilassi sono stati attribuiti a farmaci<sup>30</sup> e, in un altro report su 34 casi di anafilassi grave in bambini valutati presso un altro centro specializzato in allergologia, il 61,8% dei casi analizzati sono stati causati da farmaci.<sup>19</sup>

Uno studio thailandese su 172 casi di anafilassi in bambini ha identificato come agente eziologico i farmaci nel 33% dei casi,<sup>23</sup> e la stessa percentuale è stata riscontrata in una serie di casi da Singapore.<sup>27</sup>

Due studi portoghese sull'anafilassi in età pediatrica ha riportato che i farmaci sono risultati responsabili del 8%<sup>31</sup> e 11%<sup>32</sup> dei casi.

In una revisione sistematica del 2017 che ha analizzato la prevalenza di allergia a farmaci riportata dagli stessi pazienti (campione aggregato di 126306 partecipanti) ha mostrato che le reazioni anafilattiche e sistemiche sono state riportate dal 10.8% di coloro che hanno dichiarato di avere una allergia a farmaci. Attraverso studi che analizzano nello specifico l'anafilassi, la frequenza è risultata del 7.6% nei bambini e del 9.3% negli adulti.<sup>33</sup>

### 3 | FARMACI IMPLICATI

La maggior parte dei dati riguardanti l'epidemiologia della anafilassi in età pediatrica si riferiscono all'anafilassi in generale e non analizzano nello specifico i casi indotti da farmaci, rendendo difficile valutare il reale ruolo dei farmaci come agenti causativi.

La somministrazione di qualsiasi farmaco a qualsiasi dose può potenzialmente causare anafilassi. Nei bambini, i farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) e gli antibiotici sono i farmaci più frequentemente implicati.<sup>26</sup> La maggiore prevalenza di reazioni allergiche verso queste classi di farmaci rispetto ad altri è probabilmente dovuta al maggior numero di prescrizioni di questi farmaci nei bambini.

Gli antibiotici, e in particolare i beta-lattamici, sono stati identificati da diversi studi come la causa principale di anafilassi indotta da farmaci in età pediatrica.<sup>11,34</sup> Riguardo le altre classi di antibiotici (non beta-lattamici), ad oggi, nei bambini è stato riportato un numero limitato di anafilassi da macrolidi.

L'anafilassi indotta da azitromicina è stata confermata dai test cutanei in tre bambini.<sup>35</sup> I FANS sono al secondo posto come agente scatenante una anafilassi indotta da farmaci in età pediatrica. Da notare che in alcuni studi epidemiologici l'ipersensibilità ai FANS si classifica al primo posto.<sup>26,29,31,36</sup> Ensina et al<sup>37</sup> ha riportato il dipirone (anche noto come metamizolo) come la principale causa di anafilassi indotta da FANS, seguito da ibuprofene (75%) e paracetamolo (50%). Faria et al<sup>38</sup> ha riportato l'ibuprofene come la principale causa di anafilassi seguita da ASA e paracetamolo. A Singapore sono stati analizzati i dati di 485 casi di anafilassi in bambini valutati al Pronto Soccorso pediatrico (2007-2014) e l'ibuprofene è stato responsabile del maggior numero di anafilassi dovute a farmaco (39 pazienti, 47,6%).<sup>39</sup>

In generale, gli inibitori preferenziali di Cox-1 sembrano avere un ruolo importante nella anafilassi indotta da FANS. Nei bambini è riportato anche il sospetto di ipersensibilità ai vaccini, come mostrato in un recente studio sulla anafilassi indotta da farmaci condotto in Portogallo su 87 casi analizzati.<sup>40</sup> Tuttavia, le vere reazioni di ipersensibilità immediata ai vaccini rimangono rare, variando da 1 su 50 000 a 1 su 1000000 di dosi.<sup>41,42</sup>

Per quanto riguarda i casi di anafilassi che si verificano in condizioni specifiche, ad esempio durante l'anestesia, il ruolo dei farmaci è fondamentale. In questo particolare scenario, uno studio francese sulla popolazione pediatrica ha analizzato un periodo complessivo di 12 anni e ha stimato la frequenza di anafilassi IgE-mediata come 1 su 2100 procedure di anestesia; gli agenti bloccanti neuromuscolari (NMBA) e il lattice sono responsabili della maggior parte delle reazioni, seguiti da antibiotici e FANS. Questa incidenza così elevata è stata in parte spiegata dalla particolare popolazione analizzata che includeva un elevato numero di bambini con malformazioni congenite che sono stati sottoposti a ripetuti interventi.<sup>43</sup> In uno studio più recente, l'incidenza complessiva di reazioni anafilattiche in corso di anestesia è stata stimata a 1 su 7730 procedure; l'incidenza di reazioni a NMBA è stata stimata a 1 su 81275 procedure.<sup>44</sup> In questo studio, il lattice, e non i farmaci, è stato l'agente causale maggiormente identificato, andando a confermare i risultati di altri studi sulla anafilassi perioperatoria in età pediatrica.<sup>45</sup>

### 4 | FATTORI DI RISCHIO

La precedente storia di reazione anafilattica, la coesistenza di asma, atopia, e malattie allergiche rappresentano i principali fattori di rischio per lo sviluppo di reazioni anafilattiche sia nel paziente adulto che pediatrico.<sup>22,46,47</sup>

Tuttavia, il ruolo dell'atopia come fattore di rischio per l'anafilassi nel bambino può variare in base ai fattori scatenanti. In uno studio retrospettivo multicentrico pediatrico comprendente 224 episodi di anafilassi indotta da farmaci, i fattori di rischio sono stati considerati sulla base degli agenti eziologici implicati. Il tasso di malattie allergiche risultava significativamente più alto nei bambini con anafilassi da alimenti (OR: 3,9; 95% IC: 1,6-9,7) e inferiore nei bambini con anafilassi al veleno di imenotteri (OR: 0,2; 95% IC: 0,09-0,5),

In questo studio, è ribadito come l'asma e l'atopia non siano fattori di rischio significativi per lo sviluppo di anafilassi da farmaci.<sup>28</sup>

**TABELLA 1** Criteri clinici per la diagnosi di anafilassi

L'anafilassi è altamente probabile quando almeno uno dei seguenti tre criteri è soddisfatto, in seguito all'esposizione ad un allergene o farmaco:
1. Inizio acuto di sintomi (da minuti a diverse ore) che coinvolgono la cute, le mucose o entrambi (esempio: orticaria generalizzata, prurito o <i>flushing</i> , angioedema delle labbra-lingua-ugola) e associati a:
a. Compromissione respiratoria (esempio: dispnea, broncospasmo, stridore, riduzione del PEF, ipossiemia)
b. Riduzione della pressione arteriosa o sintomi associati alla disfunzione d'organo (esempio, ipotono, sincope, incontinenza)
2. Due o più dei seguenti sintomi che si verificano rapidamente dopo l'esposizione ad un probabile allergene (da minuti a diverse ore):
a. Coinvolgimento della cute e delle mucose (esempio: orticaria generalizzata, prurito o <i>flushing</i> , angioedema delle labbra-lingua-ugola)
b. Compromissione respiratoria (esempio: dispnea, broncospasmo, stridore, riduzione del PEF, ipossiemia)
c. Riduzione della pressione arteriosa o sintomi associati alla disfunzione d'organo (esempio, ipotono, sincope, incontinenza)
d. Persistenti sintomi gastrointestinali (esempio: dolore addominale, vomito)
3. Riduzione della pressione arteriosa dopo l'esposizione ad un allergene noto (da minuti a diverse ore):
a. Lattanti e bambini: bassa pressione arteriosa sistolica (in base all'età) o riduzione >30% della pressione sistolica*

PEF, picco di flusso espiratorio.

\*bassa pressione arteriosa sistolica: <70 mmHg tra 1 mese -1 anno; <70 mm Hg + [2 x età] tra 1-10 anni; <90 mm Hg > 11 anni.

Inoltre, in uno studio su 485 reazioni anafilattiche in pazienti pediatriche, non è stata osservata alcuna associazione statisticamente significativa tra lo sviluppo di anafilassi severa e il tipo di *trigger* o la anamnesi positiva per atopìa; l'unico fattore predittivo positivo per l'anafilassi severa è risultata la precedente reazione allergica a farmaci.<sup>39</sup> Un altro studio su 264 casi di anafilassi farmaco-indotta, comprendente 49 pazienti pediatriche, ha mostrato che le reazioni severe sono meno frequenti se il paziente è asmatico (38,6% vs 61,4%) o atopico (43% vs 59%).<sup>26</sup>

Il ruolo dell'atopia nell'anafilassi perioperatoria non è stata dimostrata né nel paziente adulto né in quello pediatrico.<sup>45</sup> Sebbene l'anamnesi positiva per pregresse reazioni anafilattiche a farmaci sia un fattore di rischio, più del 65% dei bambini con anafilassi ha una storia clinica negativa.<sup>21,48</sup> Per quanto riguarda i dati demografici, l'anafilassi indotta da alimenti e veleno di imenotteri così come quella indotta dai farmaci è più comune nei bambini di sesso maschile.<sup>4,21,40,49</sup> La maggiore prevalenza dell'anafilassi da farmaci pre-narcosi nei soggetti adulti di sesso femminile, non è osservata nei pazienti pediatriche.<sup>45</sup>

La mastocitosi rappresenta un altro fattore di rischio di anafilassi sia nell'adulto e che nel bambino. In uno studio sull'anafilassi nei pazienti affetti da mastocitosi, l'incidenza totale degli episodi di anafilassi è risultata maggiore negli adulti (49%) rispetto ai bambini (9%). Tuttavia, i criteri di inclusione dei pazienti pediatriche presentavano dei limiti essendo stati arruolati solo pazienti con malattia grave, con ampio coinvolgimento della pelle e/o alti livelli di triptasi. Inoltre, in questa casistica, un bambino su 46 affetto da mastocitosi ha presentato anafilassi da vaccino. In questi bambini con malattia grave e pregressa anafilassi è stata pertanto raccomandata la dotazione di un farmaco di emergenza.<sup>50</sup> Un recente studio spagnolo ha dimostrato che la frequenza di anafilassi da farmaci pre-narcosi sembra essere maggiore nei bambini con mastocitosi rispetto alla popolazione generale.<sup>51</sup>

Inoltre, uno studio che ha confrontato i livelli basali sierici di triptasi in bambini con diversi livelli di gravità di ipersensibilità a farmaci con controlli sani della stessa età e dello stesso sesso ha mostrato che i livelli di questo enzima sierico sono risultati sovrapponibili nei due gruppi.<sup>52</sup> In età pediatrica i dati pubblicati sul ruolo dei diversi fattori di rischio nello sviluppo di anafilassi indotta da farmaci sono incoerenti e talvolta contraddittori, pertanto sono necessarie ulteriori ricerche.

## 5 | DIAGNOSI

### 5.1 | Distinguere l'anafilassi da altre reazioni avverse acute indotte dai farmaci

La diagnosi di anafilassi farmaco-indotta si basa principalmente su segni e sintomi clinici; in molti casi, per esempio nelle reazioni ai farmaci per la narcosi, la cartella clinica e la descrizione dettagliata dell'episodio acuto sono essenziali. È importante distinguere le reazioni anafilattiche dalle manifestazioni cliniche che si verificano accidentalmente e in concomitanza della somministrazione del farmaco, come le risposte vasovagali o la sindrome oculo-respiratoria (ORS), che è stata descritta dopo la somministrazione del vaccino anti-influenzale ed è caratterizzata da congiuntivite bilaterale, edema facciale e sintomi respiratori da interessamento delle alte vie aeree.<sup>53</sup> La diagnosi di anafilassi è altamente probabile quando è soddisfatto almeno uno dei criteri elencati nella Tabella 1.<sup>1,54,55</sup> La maggior parte degli episodi di anafilassi indotta da farmaci è caratterizzata da sintomi cutanei, ma la loro assenza non esclude la diagnosi di anafilassi, come indicato dai criteri diagnostici. Sebbene i livelli sierici di istamina e triptasi possano essere d'aiuto, gli esami di laboratorio generalmente non trovano indicazione nella diagnosi di anafilassi. I livelli sierici di istamina aumentano rapidamente all'esordio dei sintomi, ma si riducono entro 30-60 minuti. Si ipotizza che i livelli di triptasi sierica siano più frequentemente elevati nell'anafilassi farmaco-indotta rispetto alle forme indotte da alimenti. Se da una parte il rialzo dei livelli di triptasi sierica può essere interpretato come un effetto correlato allo specifico farmaco, anche la dose e la via di somministrazione possono influenzarlo, infatti molte reazioni anafilattiche farmaco-indotte avvengono dopo la somministrazione per via endovenosa. I livelli sierici di triptasi raggiungono il picco massimo dopo 60-90 minuti dall'esordio dei sintomi e rimangono elevati fino a 5 ore. La  $\beta$ -triptasi è rilasciata a seguito della degranolazione dei mastociti, mentre l' $\alpha$ -triptasi è costitutivamente secreta. Il rapporto tra la triptasi sierica totale e la  $\beta$ -triptasi può aiutare a distinguere la mastocitosi sistemica dall'anafilassi. Un rapporto  $\leq 10$  implica anafilassi, mentre un rapporto  $\geq 20$  è compatibile con la diagnosi di mastocitosi sistemica.<sup>59</sup>

### 5.2 | Conferma o identificazione del *trigger* farmacologico

Entro 4-6 settimane dalla dimissione, secondo le linee guida dell'ENDA (Network Europeo sull'allergia ai farmaci) del gruppo di studio dell'EAACI, dovrebbero essere eseguiti i test in vitro (le IgE specifiche o il test di attivazione dei basofili) e/o i test in vivo, al fine di identificare il farmaco responsabile.<sup>60,61</sup>

Tuttavia in età pediatrica, queste metodiche diagnostiche non sono sufficientemente provate da studi di alta qualità. Le attuali linee guida raccomandano l'uso degli *skin prick test* solo per alcuni farmaci.<sup>60,61</sup> Inoltre, i test intradermici con farmaco non sono standardizzati, sono impegnativi dal punto di vista logistico e relativamente dolorosi, pertanto sono effettuati meno frequentemente nei neonati e nei bambini.<sup>62</sup> Sono state pubblicate linee guida che descrivono dettagliatamente tutte le concentrazioni raccomandate di farmaco per eseguire i test cutanei.<sup>62</sup> Così, sebbene i reagenti validati per l'esecuzione dei test cutanei siano limitati (penicilline e i bloccanti neuro-muscolari), altri farmaci possono essere testati utilizzando concentrazioni non irritanti del farmaco implicato. Tuttavia, per la maggior parte dei farmaci, i test cutanei non hanno alcun potere predittivo in grado di modificare le decisioni cliniche. È generalmente consigliato un test iniziale con diluizioni e dosi progressivamente maggiori del farmaco fino a raggiungere la concentrazione da testare.<sup>63</sup> La maggior parte dei dati riportati nelle attuali raccomandazioni derivano da studi condotti su soggetti adulti; i dati attualmente pubblicati e relativi all'età pediatrica sono molto limitati.<sup>64,65</sup> Inoltre, sono state evidenziate delle differenze tra il bambino e l'adulto. Ad esempio, la percentuale di reazioni sistemiche durante l'esecuzione di un test cutaneo con  $\beta$ -lattamici è risultata inferiore in età pediatrica; inoltre, diversi centri di riferimento utilizzano direttamente la dose massima di farmaco per eseguire i test cutanei.<sup>66</sup> Sono necessari ulteriori studi per valutare il reale valore diagnostico di questi test e per definire un protocollo diagnostico ottimale da applicare in età pediatrica. Inoltre, ci sono pochi dati per poter validare il dosaggio delle IgE sieriche specifiche per i farmaci disponibili.<sup>67</sup> Nella grande maggioranza dei casi, l'esecuzione del test di provocazione dovrebbe essere discussa per confermare o escludere l'insorgenza di una reazione d'ipersensibilità indotta da farmaci. I test di provocazione con farmaci sono principalmente indicati nei pazienti in cui il sospetto clinico di allergia ai farmaci è basso. In un bambino con una diagnosi altamente probabile di anafilassi farmaco-indotta, il test di provocazione con il farmaco responsabile non dovrebbe essere eseguito, se non in presenza di specifiche esigenze cliniche. Se i sintomi all'esordio sono severi o altamente suggestivi, i test di provocazione con molecole farmacologiche alternative potrebbero consentire l'identificazione di farmaci sicuri da poter utilizzare in futuro. Diversi protocolli sono stati proposti, ma nessuno di questi è specifico per i bambini.<sup>60,61,67</sup> È importante che i test cutanei e i test di provocazione siano eseguiti in un regime ambulatoriale protetto, ben organizzato e con personale sanitario pronto ad intervenire in caso di emergenza; in caso di rischio elevato di reazione (precedente anafilassi), è necessario uno stretto monitoraggio in ambiente ospedaliero.<sup>63</sup> Per quanto riguarda l'ipersensibilità ai vaccini, sono state recentemente pubblicate specifiche linee guida che comprendono sia l'utilizzo di test con differenti componenti vaccinali sia con lo stesso vaccino.<sup>68,69</sup>

## 6 | GESTIONE

### 6.1 | Gestione in acuto dell'anafilassi farmaco-indotta nel bambino

L'anafilassi è definita come una reazione allergica severa, potenzialmente fatale. La rapidità con cui compaiono le manifestazioni cliniche e la loro estrema severità richiedono un trattamento terapeutico immediato. La gestione terapeutica dell'anafilassi farmaco-indotta è simile a quella da

altre cause, indipendentemente dal meccanismo d'insorgenza o dal fattore scatenante. Ogni ospedale deve disporre di un protocollo diagnostico-terapeutico disponibile per tutti gli operatori sanitari e che includa anche il dosaggio dei farmaci in età pediatrica, di un'attrezzatura per la rianimazione, e di un personale sanitario adeguatamente addestrato per l'identificazione e la gestione dei bambini con anafilassi. Le linee guida EAACI per la gestione dell'anafilassi sono state pubblicate nel 2014, fornendo un protocollo per la gestione in fase acuta di pazienti con anafilassi.<sup>3</sup>

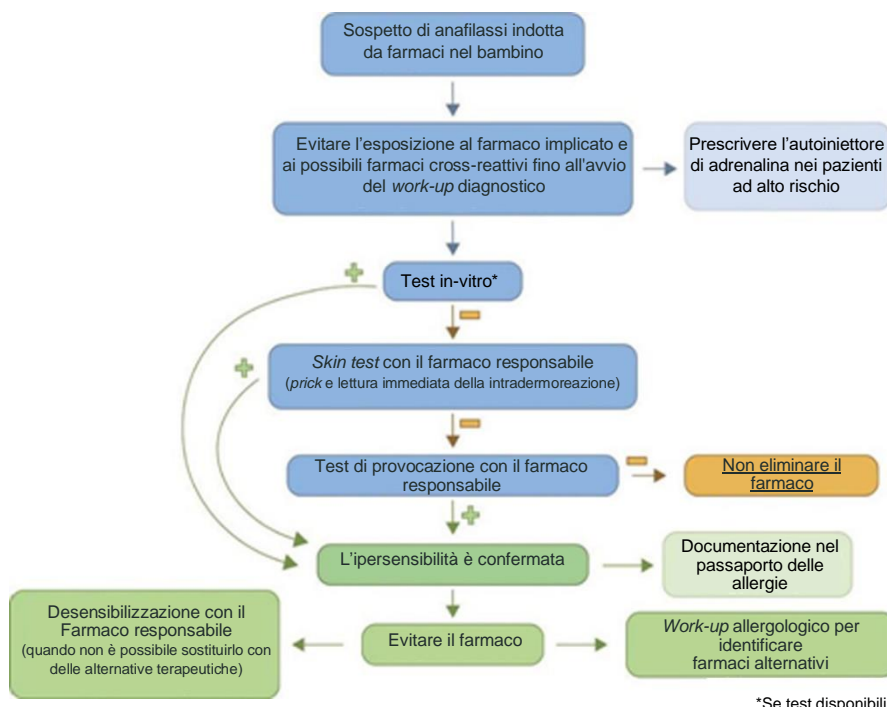
In sintesi, un protocollo dovrebbe includere i seguenti punti essenziali<sup>3</sup>:

- La somministrazione intramuscolare di adrenalina è il trattamento di prima linea. In ospedale è raccomandata l'iniezione di Adrenalina (Epinefrina) per via intramuscolare nella porzione laterale della coscia ad una dose di 0,01 mg/kg fino a un massimo di 0,5 mg; al di fuori del contesto ospedaliero, si raccomanda l'utilizzo di autoiniettori predosati in base al peso del paziente (0,15, 0,3, o 0,5 mg). La dose può essere ripetuta dopo 5-15 minuti. Se si verifica l'arresto cardiorespiratorio, deve essere immediatamente intrapresa la rianimazione cardiopolmonare.
- L'intervento di seconda-linea si basa sul riconoscimento e sulla rimozione del *trigger* farmacologico e sulla attivazione tempestiva del *team* di rianimatori pediatri, se disponibile. Inoltre, i pazienti con anafilassi devono essere sottoposti ad ossigenoterapia ad alto flusso. I pazienti con instabilità cardiovascolare devono essere supportati con tempestiva fluidoterapia, mentre in caso di sintomi broncospastici deve essere avviata tempestivamente la somministrazione per via inalatoria di agonisti  $\beta$ 2-adrenergici.
- L'intervento di terza linea comprende principalmente la somministrazione di antistaminici (anti-H1 e H2) e di glucocorticoidi, per prevenire episodi di anafilassi protratta o l'anafilassi bifasica. Degno di nota, almeno sul piano teorico, è il ruolo che i glucocorticoidi possono giocare nel trattamento dell'anafilassi indotta dai FANS, per il possibile meccanismo di rilascio degli eicosanoidi attivi.<sup>61</sup> Tuttavia, questi farmaci non devono essere utilizzati come terapia di prima linea o in monoterapia, perché non sono in grado di risolvere rapidamente l'edema laringeo, il broncospasmo o l'ipotensione.<sup>70,71</sup>

La durata dell'osservazione clinica può essere personalizzata in base al singolo caso e guidata dalla gravità della reazione, dalla risposta al trattamento, dalle comorbidità (asma e malattie cardiovascolari) e dall'emivita relativa del farmaco implicato. Si consiglia di osservare il paziente per almeno 6-8 ore in caso di compromissione delle vie respiratorie e almeno 12-24 ore in caso di ipotensione. In questo modo, è possibile riconoscere e trattare una reazione bifasica, che dallo 0% al 15% dei bambini può svilupparsi anche dopo la risoluzione completa del quadro clinico e senza alcuna ulteriore esposizione al farmaco. Sono inoltre raccomandati il monitoraggio della pressione sanguigna, della frequenza cardiaca, della saturazione di ossigeno e dell'attività respiratoria a intervalli frequenti e regolari o in maniera continua.

### 6.2 | Gestione dell'anafilassi farmaco indotta nel bambino, dopo la risoluzione dell'evento acuto

Quando la fase acuta è superata, l'attenzione degli operatori sanitari deve essere rivolta alla comunicazione e alla ricerca del farmaco responsabile. (Figura 1).



**FIGURA 1** Algoritmo per la gestione dell'anafilassi indotta da farmaco nel bambino

Tutti gli aspetti specifici dell'allergia a farmaci devono essere presi in considerazione. I bambini con sospetto d'anafilassi indotta da farmaci dovrebbero essere prontamente indirizzati in un Centro di Allergologia in grado di occuparsi sia della diagnosi che della gestione dell'ipersensibilità a farmaci in età pediatrica. Un completo inquadramento allergologico, come descritto nella Figura 1, dovrà essere eseguito per confermare o escludere la diagnosi, ma anche per individuare alternative terapeutiche sicure, se l'allergia è confermata. Se la diagnosi è stabilita ed è stato identificato il farmaco responsabile (o una famiglia di farmaci), il paziente non dovrà più assumere quella terapia farmacologica. Nella maggior parte dei casi, dopo la diagnosi, non è necessario fornire l'autoiniettore di adrenalina come terapia dell'emergenza. È raccomandata la prescrizione dell'autoiniettore di adrenalina ai pazienti con allergie multiple a farmaci, con elevato rischio di reazione verso farmaci di classi differenti, e anche a quelli in cui la diagnosi non è stata ancora confermata con un completo inquadramento allergologico. La comunicazione chiara tra il paziente e la sua famiglia con gli operatori sanitari è la chiave di successo per una gestione sicura, non solo quando deve essere comunicato il farmaco responsabile, ma anche quando occorre scegliere delle alternative terapeutiche sicure. È consigliabile indossare un braccialetto od altri dispositivi facilmente riconoscibili che indichino la condizione di allergia.

Se non è disponibile un'idonea alternativa terapeutica (preferibilmente una diversa classe farmacologica), è possibile effettuare un tentativo di desensibilizzazione verso il farmaco responsabile, condotto da medici esperti.

## 7 | PROTOCOLLI DI DESENSIBILIZZAZIONE

La desensibilizzazione rapida è usata nella pratica clinica per impedire il verificarsi di una reazione allergica grave in pazienti sensibilizzati, quando non sono disponibili alternative farmacologiche. La desensibilizzazione-

consente una temporanea induzione della tolleranza immunologica che è mantenuta per tutta la durata dell'esposizione al farmaco.

Numerosi protocolli di desensibilizzazione rapida sono stati pubblicati per diverse classi farmacologiche, la maggior parte dei quali si basa sul progressivo incremento delle dosi somministrate a brevi intervalli per diverse ore; tuttavia, i protocolli pubblicati e testati in età pediatrica sono pochi.<sup>72,73</sup> Per i bambini con diagnosi di anafilassi indotta dal vaccino, è possibile somministrare il vaccino implicato in dosi graduali secondo il protocollo proposto dalla *American Academy of Pediatrics*.<sup>68,69</sup>

## 8 | FOLLOW-UP

Nel bambino, la storia naturale dell'ipersensibilità a farmaci è in gran parte sconosciuta. Alcune forme di allergia IgE-mediata alla penicillina si risolvono nel tempo; tuttavia, è stata descritta la risensibilizzazione a seguito dell'esposizione.<sup>74</sup> Sono descritti casi aneddotici di bambini con patologia cutanea esacerbata da FANS (NCED) che hanno presentato una regressione dell'ipersensibilità ai FANS, quando l'orticaria si è risolta.<sup>75</sup>

## 9 | CONCLUSIONE

L'anafilassi da farmaco è rara in età pediatrica, ma potenzialmente fatale. Di conseguenza, la corretta identificazione dei pazienti a rischio è di grande importanza non solo per evitare lo sviluppo di reazioni gravi, ma anche per diminuire il numero di pazienti erroneamente etichettati come allergici. È necessaria la realizzazione di grandi studi multicentrici, per valutare il reale valore diagnostico dei test cutanei attualmente disponibili, soprattutto per la diagnosi di anafilassi. Inoltre, è necessario sviluppare nuovi test diagnostici al fine di evitare i test di provocazione con farmaci e migliorare la gestione di questi pazienti.

**CONFLITTI DI INTERESSE**

G du Toit è un membro del gruppo di sviluppo delle linee guida "NICE Allergia farmaci: diagnosi e gestione". Gli altri autori non hanno alcun conflitto di interesse da dichiarare.

**ORCID**

Marina Atanaskovic-Markovic  <https://orcid.org/0000-0003-1354-6072>

Mona Kidon  <https://orcid.org/0000-0001-5199-5827>

Semanur Kuyucu  <https://orcid.org/0000-0003-1999-6496>

Claude Ponvert  <https://orcid.org/0000-0002-6564-9359>

Jean-Christoph Caubet  <https://orcid.org/0000-0001-5006-5724>

**BIBLIOGRAFIA**

- Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, ve ark. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69:1008-1025.
- Johansson S, Bieber T, Dahl R, ve ark. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the nomenclature review committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:832-836.
- Simons F, Arduoso L, Bilò MB, ve ark. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2014;7:9.
- Grabhenrich LB, Dolle S, Moneret-Vautrin A, ve ark. Anaphylaxis in children and adolescents: the European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:1128-1137.e1.
- Ben-Shoshan M, Clarke AE. Anaphylaxis: past, present and future. *Allergy*. 2011;66:1-14.
- Kemp AS. EpiPen epidemic: suggestions for rational prescribing in childhood food allergy. *J Paediatr Child Health*. 2003;39:372-375.
- Simons FE, Peterson S, Black CD. Epinephrine dispensing patterns for an out-of-hospital population: a novel approach to studying the epidemiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:647-651.
- Topal E, Bakirtas A, Yilmaz O, ve ark. Anaphylaxis in infancy compared with older children. *Allergy Asthma Proc*. 2013;34:233-238.
- Rudders SA, Banerji A, Clark S, Camargo Jr CA. Age-related differences in the clinical presentation of food-induced anaphylaxis. *J Pediatr*. 2011;158:326-328.
- Simons FE, Sampson HA. Anaphylaxis: unique aspects of clinical diagnosis and management in infants (birth to age 2 years). *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:1125-1131.
- Xing Y, Zhang H, Sun S, ve ark. Clinical features and treatment of pediatric patients with drug-induced anaphylaxis: a study based on pharmacovigilance data. *Eur J Pediatr*. 2018;177:145-154.
- Goh SH, Soh JY, Loh W, ve ark. Cause and clinical presentation of anaphylaxis in Singapore: from infancy to old age. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;175:91-98.
- Thomson H, Seith R, Craig S. Downstream consequences of diagnostic error in pediatric anaphylaxis. *BMC Pediatr*. 2018;18:40.
- Bohlke K, Davis RL, DeStefano F, Marcy SM, Braun MM, Thompson RS. Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:536-542.
- Decker WW, Campbell RL, Manivannan V, ve ark. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:1161-1165.
- Dinakar C. Anaphylaxis in children: current understanding and key issues in diagnosis and treatment. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12:641-649.
- Worm M, Francuzik W, Renaudin J-M, ve ark. Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: an analysis of data from the European Anaphylaxis Registry. *Allergy*. 2018;73:1322-1330.
- Motosue MS, Bellolio MF, Van Houten HK, Shah ND, Campbell RL. Risk factors for severe anaphylaxis in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(356-61):356-361.e2.
- Topal E, Bakirtas A, Yilmaz O, ve ark. Severe anaphylaxis in children: a single-center experience. *Pediatr Neonatol*. 2014;55:320-322.
- Alqurashi W, Stiell I, Chan K, Neto G, Alsadoon A, Wells G. Epidemiology and clinical predictors of biphasic reactions in children with anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115:217-223.e2.
- Lee JM, Greenes DS. Biphasic anaphylactic reactions in pediatrics. *Pediatrics*. 2000;106:762-766.
- Muraro A, Roberts G, Clark A, ve ark. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2007;62:857-871.
- Manuyakorn W, Benjaponpitak S, Kamchaisatian W, Vilaiyuk S, Sasisakulporn C, Jotikasthira W. Pediatric anaphylaxis: triggers, clinical features, and treatment in a tertiary-care hospital. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2015;33:281-288.
- Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:434-442.
- Jerschow E, Lin RY, Scaperotti MM, McGinn AP. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999–2010: temporal patterns and demographic associations. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:1318-1328.e7.
- Jares EJ, Baena-Cagnani CE, Sánchez-Borges M, ve ark. Drug-induced anaphylaxis in Latin American countries. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3:780-788.
- Liew WK, Chiang WC, Goh A, ve ark. Paediatric anaphylaxis in a Singaporean children cohort: changing food allergy triggers over time. *Asia Pac Allergy*. 2013;3:29-34.
- Orhan F, Canitez Y, Bakirtas A, ve ark. Anaphylaxis in Turkish children: a multi-centre, retrospective, case study. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:1767-1776.
- Solé D, Ivancevich JC, Borges MS, ve ark. Anaphylaxis in Latin American children and adolescents: the Online Latin American Survey on Anaphylaxis (OLASA). *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012;40:331-335.
- Veziir E, Erkoçoğlu M, Kaya A, ve ark. Characteristics of anaphylaxis in children referred to a tertiary care center. *Allergy Asthma Proc*. 2013;34:239-246.
- Gaspar A, Santos N, Piedade S, ve ark. One-year survey of paediatric anaphylaxis in an allergy department. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2015;47:197-205.
- Silva R, Gomes E, Cunha L, Falcao H. Anaphylaxis in children: a nine years retrospective study (2001–2009). *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012;40:31-36.
- Sousa-Pinto B, Fonseca JA, Gomes ER. Frequency of self-reported drug allergy: a systematic review and meta-analysis with meta-regression. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119:362-373.e2.
- Lee S-Y, Ahn K, Kim J, ve ark. A multicenter retrospective case study of anaphylaxis triggers by age in Korean children. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016;8:535-540.
- Mori F, Pecorari L, Pantano S, ve ark. Azithromycin anaphylaxis in children. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2014;27:121-126.
- Gabrielli S, Clarke AE, Eisman H, ve ark. Disparities in rate, triggers, and management in pediatric and adult cases of suspected drug-induced anaphylaxis in Canada. *Immun Inflamm Dis*. 2018;6:3-12.
- Ensina LF, de Lacerda AE, de Andrade DM, Machado L, Camelo-Nunes I, Sole D. Drug-induced anaphylaxis in children: nonsteroidal

- anti-inflammatory drugs and drug provocation test. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2:825.
38. Faria E, Rodrigues-Cernadas J, Gaspar A, ve ark. Drug-induced anaphylaxis survey in Portuguese allergy departments. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24:40-48.
  39. Ganapathy S, Lwin Z, Ting DH, Goh LS, Chong SL. Anaphylaxis in children: experience of 485 episodes in 1,272,482 patient attendances at a tertiary paediatric emergency department from 2007 to 2014. *Ann Acad Med Singapore*. 2016;45:542-548.
  40. Ribeiro-Vaz I, Marques J, Demoly P, Polonia J, Gomes ER. Drug-induced anaphylaxis: a decade review of reporting to the Portuguese Pharmacovigilance Authority. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69:673-681.
  41. Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, ve ark. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics*. 2003;112:815-820.
  42. Zent O, Arras-Reiter C, Broecker M, Hennig R. Immediate allergic reactions after vaccinations—a post-marketing surveillance review. *Eur J Pediatr*. 2002;161:21-25.
  43. Karila C, Brunet-Langot D, Labbez F, ve ark. Anaphylaxis during anesthesia: results of a 12-year survey at a French pediatric center. *Allergy*. 2005;60:828-834.
  44. Dewachter P, Mouton-Faivre C. [Allergic risk during paediatric anaesthesia]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2010;29:215-226.
  45. Mertes PM, Alla F, Trechot P, Auroy Y, Jouglu E. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:366-373.
  46. Hsin YC, Huang JL, Yeh KW. Clinical features of adult and pediatric anaphylaxis in Taiwan. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2011;29:307-312.
  47. Gonzalez-Perez A, Aponte Z, Vidaurre CF, Rodriguez LA. Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: a United Kingdom database review. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(1098–104):1098-1104.e1.
  48. Dibs SD, Baker MD. Anaphylaxis in children: a 5-year experience. *Pediatrics*. 1997;99:E7.
  49. Lieberman P. Epidemiology of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8:316-320.
  50. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy*. 2008;63:226-232.
  51. Matito A, Morgado JM, Sánchez-López P, ve ark. Management of anesthesia in adult and pediatric mastocytosis: a study of the Spanish network on mastocytosis (REMA) based on 726 anesthetic procedures. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;167:47-56.
  52. Cavkaytar O, Karaatmaca B, Arik Yilmaz E, ve ark. Basal serum tryptase is not a risk factor for immediate-type drug hypersensitivity during childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27:736-742.
  53. Skowronski DM, Strauss B, De Serres G, ve ark. Oculo-respiratory syndrome: a new influenza vaccine-associated adverse event? *Clin Infect Dis*. 2003;36:705-713.
  54. Cheng A. Emergency treatment of anaphylaxis in infants and children. *Paediatr Child Health*. 2011;16:35-40.
  55. Kim H, Fischer D. Anaphylaxis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2011;7(Suppl 1):S6.
  56. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Bock SA, ve ark. Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:584-591.
  57. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, ve ark. 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;117:391-397.
  58. Simons F, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, ve ark. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J*. 2015;8:32.
  59. Simons FE, Arduzzo LR, Bilo MB, ve ark. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:587-593.e1-22.
  60. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2002;57:45-51.
  61. Blanca M, Romano A, Torres MJ, ve ark. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy*. 2009;64:183-193.
  62. Brockow K, Garvey Lh, Aberer W, ve ark. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013;68:702-712.
  63. Brockow K, Romano A. Skin tests in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions. *Curr Pharm Des*. 2008;14:2778-2791.
  64. Atanaskovic-Markovic M, Gavrovic-Jankulovic M, Jankovic S, ve ark. Immediate allergic reaction to methylprednisolone with tolerance of other corticosteroids. *Srp Arh Celok Lek*. 2012;140:233-235.
  65. Milojevic I, Simic D, Markovic M, Atanaskovic-Markovic M, Milosevic K, Trifunovic B. Anaphylactic reaction during general anaesthesia associated with positive skin test to fentanyl. *Anaesth Intensive Care*. 2009;37:502-503.
  66. Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A, ve ark. Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22:411-418.
  67. Gomes Er, Brockow K, Kuyucu S, ve ark. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy*. 2016;71:149-161.
  68. Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, ve ark. International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organ J*. 2016;9:32.
  69. Caubet JC, Rudzeviciene O, Gomes E, Terreehorst I, Brockow K, Eigenmann PA. Managing a child with possible allergy to vaccine. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25:394-403.
  70. Nurmatov UB, Rhatigan E, Simons FE, Sheikh A. H2-antihistamines for the treatment of anaphylaxis with and without shock: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112:126-131.
  71. Choo KJ, Simons FE, Sheikh A. Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;CD007596.
  72. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, ve ark. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. *Allergy*. 2010;65:1357-1366.
  73. Cernadas JR. Desensitization to antibiotics in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24:3-9.
  74. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, ve ark. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. 2003;58:961-972.
  75. Blanca-Lopez N, Cornejo-Garcia JA, Plaza-Seron MC, ve ark. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children and adolescents: cross-intolerance reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25:259-269.

**Citazione completa dell'articolo:** Atanaskovic-Markovic M, Gomes E, Cernadas JR, et al. Diagnosis and management of drug-induced anaphylaxis in children: An EAACI position paper. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30:269–276. <https://doi.org/10.1111/pai.13034>





Questa traduzione è stata curata da membri del Comitato EAACI NAS Junior (NAS-JM):

Dr. **Riccardo Castagnoli**<sup>1,2</sup>

E-mail [riccardo.castagnoli@yahoo.it](mailto:riccardo.castagnoli@yahoo.it)

Dr. **Martina Votto**<sup>1</sup>

Dr. **Maria De Filippo**<sup>1</sup>

Dr. **Chiara Tontini**<sup>3</sup>

E-mail [c.tontini@live.com](mailto:c.tontini@live.com)

Dr. **Nino Nanava**<sup>4</sup>

E-mail [ninonanava92@gmail.com](mailto:ninonanava92@gmail.com)

Revisore senior:

Prof. **Gian Luigi Marseglia**

E-mail [gl.marseglia@smatteo.pv.it](mailto:gl.marseglia@smatteo.pv.it)

1. Department of Pediatrics, Foundation IRCCS Policlinico San Matteo, University of Pavia, Pavia, Italy.
2. Laboratory of Clinical Immunology and Microbiology, Division of Intramural Research, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD, United States.
3. Allergy Unit, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti, Ancona, Italy
4. Department of Immunology, Tbilisi State Medical University (TSMU), Tbilisi, Georgia