

Anafilaksja – złożony problem kliniczny

Anaphylaxis – A complex clinical problem

BARBARA ROGALA¹, JOANNA GLÜCK¹, BARBARA RYMARCYK¹, ZENON BRZOZA¹, EWA CICHOCKA-JAROSZ²

¹ Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

² Klinika Chorób Dzieci Katedry Pediatrii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

Streszczenie

W pracy przedstawiono stan wiedzy dotyczący anafilaksji. Omówiono złożoność patofizjologii, obrazu klinicznego i postępowanie w tej patologii. Autorzy podkreślili znaczenie alergii na leki i pokarmy jako przyczyny zagrażającej życiu anafilaksji.

Słowa kluczowe: anafilaksja, alergia na leki, alergia na pokarmy, anafilaksja wywołana wysiłkiem, rozpoznanie, leczenie

Summary

The article summarizes the latest information about etiopathogenesis of anaphylaxis, stressing the complexity of the pathophysiology and clinical picture in this disorder.

Particular attention has been paid to the role of allergy to drugs and foods in the development of life-threatening anaphylaxis.

Keywords: anaphylaxis, drugs, food allergy, exercise-induced anaphylaxis, diagnosis and management

© *Alergia Astma Immunologia* 2014, 19 (1): 3-9

www.alergia-astma-immunologia.eu

Przyjęto do druku: 19.02.2014

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Prof. dr hab. med. Barbara Rogala

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej

Śląski Uniwersytet Medyczny

ul. Ceglana 35, 40-514 Katowice

tel. 32 35 81 435, fax. 32 35 81 437; e-mail: b_rogala@pro.onet.pl

Wstęp

Anafilaksja jest nagle rozwijającą się, potencjalnie śmiertelną reakcją alergiczną, obejmującą wiele narządów i układów. Reakcja ta objawia się następującymi po sobie czy też wręcz występującymi równocześnie objawami ze strony skóry i/lub błon śluzowych (swędzące zmiany rumieniowo-bąblowe, obrzęk warg, języka), układu oddechowego (skurcz oskrzeli), układu pokarmowego (kurczowe bóle brzucha, wymioty) i sercowo-naczyniowego (obniżenie ciśnienia, omdlenie, wstrząs). Tak więc anafilaksja jest zespołem objawów o zróżnicowanej symptomatologii, gwałtownym ujawnieniu się i różnym przebiegu. Tym niemniej najbardziej niebezpieczne dla życia są objawy ze strony układu oddechowego i krążenia. Wstrząs anafilaktyczny jest wstrząsem oligowolemicznym będącym skutkiem zmniejszenia oporu naczyniowego, zwiększenia przepuszczalności naczyń włosowatych, zaburzenia mikrokrążenia, utraty wody i białka do przestrzeni pozanaczyniowej i zwiększenia pojemności łożyska naczyniowego.

Objawy anafilaksji najczęściej rozwijają się w ciągu kilku sekund lub minut. Zdarzają się również reakcje późne, których objawy narastają stopniowo osiągając szczyt po kilku, a nawet kilkudziesięciu godzinach [1-3].

Dane epidemiologiczne dotyczące anafilaksji są skąpe a wyniki rozbieżne. Odnosi się to zarówno do czynników ryzyka jak i stopnia ciężkości tej reakcji. Wynika to z ciągle

jeszcze niejednoznacznej definicji tego zjawiska. Ponadto, ze względu na charakter tej patologii, gwałtowność jej rozwoju i konieczność doraźnej interwencji trudno jest zaplanować badania prospektywne. Tym niemniej analiza retrospektywna pozwala oszacować częstość występowania tej patologii w różnych krajach europejskich na 0,05-2%. Panuje powszechne przekonanie, że częstość występowania uogólnionych reakcji anafilaktycznych wzrasta. Dlatego też podjęcie skutecznych działań profilaktycznych jest jednym z priorytetów zdrowia publicznego na najbliższe lata [4].

Uważa się, że alergeny pokarmowe, leki, jad owadów błonkoskrzydłych i lateks należą do najczęstszych czynników sprawczych tej patologii. Znaczenie tych alergenów jest różne w różnych okresach życia. U młodych osób szczególnie duże znaczenie ma alergia na pokarmy, w późniejszym okresie życia uczulenie na leki [4,5]. Mechanizm anafilaksji tłumaczy się interakcją alergenu ze swoistą IgE związaną z receptorem wysokiego powinowactwa dla IgE na powierzchni tkankowych mastocytów i bazofili krążących w surowicy krwi. Interakcja ta prowadzi do degranulacji komórek i uwalniania szeregu aktywnych biologicznie mediatorów, które bezpośrednio odpowiadają za objawy anafilaksji.

Ważnym mediatorem anafilaksji uwarunkowanej takim mechanizmem jest czynnik aktywujący płytki (*platelet-activating factor*, PAF). Są wręcz dowody, które wskazują na

korelację pomiędzy stopniem ciężkości tej reakcji i stężeniem PAF w surowicy krwi [6,7].

Stopień ciężkości reakcji jest uwarunkowany stopniem uczulenia na alergen, stopniem powinowactwa swoistych IgE do alergenu, drogą wnikięcia alergenu do ustroju i interakcją z kofaktorami. Ten ostatni element często nie tylko warunkuje stopień nasilenia reakcji, ale również jej wystąpienie. Ważna klinicznie jest ocena zarówno stopnia jak i rodzaju uczulenia, która nie zawsze jest mierzalna zaburzonymi materialnymi wskaźnikami odporności. Stężenie IgE w surowicy jest niewystarczająco czułym czynnikiem predykcyjnym anafilaksji, co wynika z faktu, że istotna jest liczba epitopów rozpoznanych przez IgE na alergen. Znacznie lepszym predyktorem rozwoju tej reakcji jest stosunek swoistych IgE do całkowitego IgE. W porównaniu do względnie małej wartości predykcyjnej IgE swoistej wobec alergenu, diagnostyka immunologiczna oparta na ocenie obecności IgE swoistych wobec komponent alergenu (*component-resolved diagnosis*) jest znacznie czulszym czynnikiem pozwalającym przewidzieć rozwój i stopień ciężkości reakcji anafilaktycznej [8].

Anafilaksja może być również mediowana mechanizmem niezależnym od IgE, przebiegającym z udziałem kompleksów immunologicznych lub dopełniacza czy też może być spowodowana bezpośrednio de granulacją mastocytów i bazofilów.

Powszechnie uznaje się, że swoiste IgG nie mają znaczenia w rozwoju anafilaksji. Tym niemniej, udowodniono, że anafilaksje u myszy inicjują swoiste IgG związane z antygenem na powierzchni komórek efektorowych, którymi są bazofile i neutrofile. Nie można wykluczyć, że w niektórych sytuacjach taki mechanizm odpowiada za rozwój anafilaksji u człowieka [9].

Ważną rolę w ujawnieniu się i przebiegu anafilaksji pełnią również czynniki kofaktorowe. Kofaktory są nieswoistymi czynnikiemami, które modulują rozwój i stopień nasilenia reakcji anafilaktycznej poprzez zwiększenie biodostępności czynnika uczulającego. Taką rolę pełni wysiłek, alkohol czy też wręcz aspiryna. Wysiłek, spożycie alkoholu czy też zażycie aspiryny. Przykładem tego jest zespół zależnej od wysiłku nadwrażliwości na mąkę pszenną (*wheat-dependent exercise - induced anaphylaxis, WDEIA*). Mechanizm działania ASA jako czynnika nasilającego anafilaksję tłumaczy się supresyjnym oddziaływaniem ASA na ekspresję białka warunkującego prawidłowe funkcje połączeń ścisłych (*tight junction*) pomiędzy komórkami nabłonka przewodu pokarmowego i w konsekwencji nasilanie wchłaniania alergenu drogą pokarmową.

Do czynników kofaktorowych anafilaksji zaliczamy również choroby, które oddziałują na przebieg anafilaksji w sposób swoisty narządowo. Są to choroby atopowe i choroby układu sercowo-naczyniowego. Należy pamiętać, że astma oskrzelowa jest istotnym czynnikiem ryzyka śmiertelnej anafilaksji. Rolę kofaktorów pełnią również leki stosowane z innych powodów niż alergia. Mastocytoza interferująca z mechanizmami immunologicznymi reakcji anafilaktycznej jest również przykładem kofaktora tej reakcji. Do czynników kofaktorowych należą również infekcje i stres [10,11].

Są dane, które wskazują, że czynniki kofaktorowe determinują aż 40% przypadków anafilaksji. Świadomość znaczenia tych czynników kofaktorowych i ich identyfikacja umożliwia, niezależnie od rozpoznania alergenu, opracowanie skutecznych strategii prewencyjnych.

Tym niemniej dalszych badań wymaga ocena znaczenia i charakteru wzajemnych zależności pomiędzy czynnikami kofaktorowymi, rodzajem i stopniem uczulenia. Jest to tym ważniejsze, że u niektórych chorych uogólniona, zagrażająca życiu anafilaksja rozwija się wyniku równoczesnej ekspozycji na parę czynników kofaktorowych i alergenu. Co więcej, znaczenie określonego czynnika kofaktorowego jest zróżnicowane w zależności od profilu uczulenia chorego. Głębsze poznanie mechanizmu tego zjawiska jest niezbędne do opracowania skutecznej profilaktyki anafilaksji.

Leki jako przyczyna anafilaksji

Leki obok alergenów pokarmowych i alergenów jadów owadów błonkoskrzydłych należą do najczęstszych przyczyn anafilaksji. Do środków terapeutycznych, których stosowanie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia reakcji anafilaktycznej, należą antybiotyki, niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki stosowane w znieczuleniu ogólnym, w tym głównie leki zwiotczające mięśnie oraz leki onkologiczne.

Na podstawie systematycznego przeglądu 49 badań z uwzględnieniem trzech meta-analiz oceniono zapadalność i częstość występowania anafilaksji w Europie oraz oceniono czynniki wywołujące. W przypadku leków największy wskaźnik zapadalności wykazano dla preparatów osocza i streptokinazy. Umiarkowane ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej dotyczyło penicylin podawanych pozajelitowo, dekstranu, środków kontrastowych i pentoksyfiliny. Ryzyko było małe dla pirazononów, diklofenaku, paracetamolu, ampicyliny, kloksacyliny i cefalosporyn [4].

Należy pamiętać, że chociaż reakcja anafilaktyczna nie zawsze przebiega w mechanizmie nadwrażliwości zależnej od IgE, to jednak stosowanie leków, przeciw którym wykryto swoiste IgE w testach skórnych lub we krwi, wiąże się z większym ryzykiem jej wystąpienia. Spośród wszystkich niesteroidowych leków przeciwzapalnych występowanie swoistych IgE potwierdzono głównie dla pyrazolonów. Obraz kliniczny nadwrażliwości na pyrazolony jest typowy dla reakcji natychmiastowych i obejmuje również występowanie wstrząsu anafilaktycznego. Oprócz pyrazolonów reakcje nadwrażliwości anafilaktycznej opisano również dla innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, jednak w tych przypadkach ryzyko ich wystąpienia jest znacznie mniejsze.

Spośród antybiotyków, leków przeciwgrzybiczych i chemioterapeutyków występowanie swoistych IgE udowodniono dla: penicylin, cefalosporyn, fluorochinolonów, makrolidów, aminoglikozydów, ryfampicyny, glikopeptydów, imidazolów, nitrofurantoiny, co-trimoksazolu i izoniazidu. Nadwrażliwość na leki z grupy antybiotyków beta-laktamowych, obejmującą penicyliny naturalne i syntetyczne, cefalosporyny, karbapenemy i monobaktamy może mieć charakter krzyżowy, dotyczący całej grupy lub wybiórczy, dotyczący tylko jednej z podgrup lub pojedynczej substancji [12].

Anafilaksja w trakcie zabiegów operacyjnych

Najczęstszą przyczyną anafilaksji okołoperacyjnej są leki zwiotczające. Odpowiadają za około 50-70% wszystkich reakcji anafilaktycznych zachodzących w trakcie operacji [13]. Do pozostałych najczęstszych czynników sprawczych zalicza się lateks i antybiotyki. Rzadko anafilaksję okołoperacyjną wywołują inne leki anestetyczne, takie jak leki nasenne (etomidat, propofol, ketamina i tiopental), leki miejscowo znieczulające i opioidy oraz płyny koloidowe i aprotynina. Około 60% reakcji przebiega w mechanizmie nadwrażliwości alergicznej z udziałem IgE. Na podstawie danych uzyskanych z rejestru działań niepożądanych występujących w trakcie znieczulania zgłaszanych we Francji częstość reakcji anafilaktycznej oceniono na 1/13 000 zabiegów znieczulenia ogólnego i miejscowego, przy czym 1/6500 przypadków było wywołanych przez leki zwiotczające.

Spśród wszystkich leków zwiotczających stosowanych w anestezji największe ryzyko wiąże się ze stosowaniem sukcylinyocholiny. Interesujące jest, że reakcja anafilaktyczna może wystąpić nawet bez wcześniejszego narażenia na leki z tej grupy. Uważa się, że uczulenie może być następstwem wcześniejszego kontaktu z folkodyną, substancją zawartą w syropach przeciwkaszlowych, której budowa zbliżona jest do struktury leków zwiotczających.

Do grupy chorych obciążonych zwiększonym ryzykiem wystąpienia anafilaksji okołoperacyjnej zalicza się:

- chorych z rozpoznaniem uczuleniem na jeden z leków lub środków używanych w anestezji,
- chorych, u których podczas poprzedniego znieczulenia wystąpiły objawy sugerujące reakcję nadwrażliwości,
- chorych z objawami nadwrażliwości na lateks,
- dzieci, które były poddane licznym operacjom, szczególnie dzieci z rozszczepem kręgosłupa [14],
- chorych uczulonych na awokado, kiwi, banana, kasztany jadalne, grykę z powodu prawdopodobnej reakcji krzyżowej z alergenami lateksu.

Do czynników ryzyka wystąpienia reakcji anafilaktycznej podczas znieczulenia ogólnego nie zalicza się cech atopii i nadwrażliwości na inne leki niestosowane w trakcie anestezji. Jest to bardzo ważne, gdyż podkreśla całkowity brak zasadności przeprowadzania diagnostyki nadwrażliwości na leki anestetyczne u chorych bez obciążającego wywiadu dotyczącego występowania wcześniejszych reakcji sugerujących nadwrażliwość podczas poprzednich operacji [15].

W grupie leków onkologicznych anafilaksję obserwowano przy podawaniu karboplatyny, cis-platyny i oksaliplatyny, taksenów, takich jak paklitaksel, L-asparaginazy, doksorubicyny i adriamycyny. Nowym zagadnieniem jest występowaniem reakcji anafilaktycznych po zastosowaniu przeciwciał monoklonalnych zarówno w leczeniu nowotworów (anty-Her2; trastuzumabu, anti-CD20; rituksimabu), jak i innych chorób, np. reumatoidalnego zapalenia stawów (anty-TNF alfa; adalimumabu, infliksimabu, etanerceptu) czy chorób alergicznych (anty-IgE; omalizumabu) [16].

Podobnie jak w przypadku reakcji anafilaktycznej wywołanej przez inne czynniki, przy nadwrażliwości na leki zalecane jest zabezpieczenie próbki krwi w celu oznaczenia

stężenia tryptazy. Kompleksowa diagnostyka powinna być przeprowadzana nie wcześniej niż po upływie 6 tygodni od reakcji anafilaktycznej. Konieczne jest szczegółowe zebranie danych z wywiadu z uwzględnieniem kolejności chronologicznej podawanych leków i środków diagnostycznych.

Należy również pamiętać o ryzyku wystąpienia anafilaksji związanej z przeprowadzaniem badań diagnostycznych przy podejrzeniu nadwrażliwości na leki, szczególnie z grupy beta-laktamów [17]. Opisano przypadek reakcji anafilaktycznej przebiegającej z niewydolnością oddechową zakończoną zgonem, wywołanej testem śródskórnym z ceftriaksonem [18]. Specjalne oświadczenie w tej sprawie wydała ENDA, podkreślając konieczność przestrzegania aktualnie obowiązujących wytycznych [19].

Pokarmy jako przyczyna anafilaksji

Anafilaksja pokarmowa stanowi najczęstszą postać alergii pokarmowej. Aktualne rekomendacje EAACI (*European Academy of Allergology and Clinical Immunology*) zalecają rozpoznawanie anafilaksji pokarmowej wtedy, gdy pojawiają się objawy dotyczące dwóch lub więcej układów (skóra/błony śluzowe, układ pokarmowy, układ oddechowy, układ krążenia) rozwijające się w sposób gwałtowny i w krótkim czasie od ekspozycji na prawdopodobny alergen lub wtedy, gdy wystąpi hypotonia po ekspozycji na znany alergen pokarmowy [20,21].

Anafilaksja wywołana spożyciem pokarmów stanowi narastający problem kliniczny we wszystkich grupach wiekowych, chociaż najwyraźniejszy wzrost obserwuje się u dzieci i młodych dorosłych. W Europie w ciągu ostatnich 10 lat zaobserwowano 7-krotny wzrost hospitalizacji dzieci z powodu anafilaksji wywołanej pokarmami. U dzieci w wieku 0-14 lat pokarmy są najczęstszym czynnikiem sprawczym anafilaksji. Dane epidemiologiczne wskazują, że problem anafilaksji pokarmowej dotyczy aktualnie ok. 17 mln osób w Europie, z czego 3,5 mln stanowią osoby poniżej 25 roku życia [22].

Opisano ponad 120 pokarmów mogących wywołać anafilaksję, którymi są najczęściej orzechy, orzeszki ziemne, mleko, jaja, mięso ryb i skorupiaki, różne gatunki owoców i warzyw. Objawy anafilaksji na różne pokarmy (owoce pestkowe, ryż, pomidory, migdały, orzechy, kukurydza, ananasy, winogrona) mogą być spowodowane obecnością panalergenów np. LTP (lipid transfer protein), wspólnych dla wielu gatunków roślin i odpowiedzialnych za występowanie reakcji krzyżowych. Istnieją jednak również inne rodzaje alergenów wykazujących możliwość wywoływania reakcji krzyżowych pomiędzy alergenami pokarmowymi pochodzenia zwierzęcego, a także alergenami pokarmowymi i wziewnymi. Rola poszczególnych alergenów pokarmowych jako czynników sprawczych anafilaksji jest uzależniona od nawyków żywieniowych w różnych krajach i regionach świata.

Stopień nasilenia reakcji anafilaktycznej wywołanej spożyciem określonego pokarmu może być zróżnicowany. Ekspozycja pokarmowa może wywołać jedynie łagodne objawy ze strony jamy ustnej, ale również być przyczyną wstrząsu anafilaktycznego przebiegającego z objawami ze strony wielu narządów i układów. Objawy anafilaksji

mogą wystąpić w ciągu kilku minut od spożycia pokarmu, mogą również rozwinąć się po kilku godzinach. Niestety, nie da się przewidzieć przebiegu i stopnia ciężkości kolejnych epizodów anafilaksji. Żadne z wymiernych zaburzonych w alergii pokarmowej wskaźników reaktywności immunologicznej nie koreluje z obrazem klinicznym reakcji anafilaktycznej. Analiza przypadków chorych, którzy zmarli w wyniku anafilaksji pokarmowej wykazała, że w znacznym odsetku przypadków anafilaksja zakończona zgonem była poprzedzona przynajmniej jednym epizodem anafilaksji o ciężkości I-II stopnia wg klasyfikacji Muellera. Często również w przeszłości udało się zidentyfikować alergen odpowiedzialny za wywołanie anafilaksji. U chorych z alergią pokarmową, w przeważającej części przypadków (ok. 80%) występują objawy ze strony skóry (pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy). Nieco rzadziej objawy dotyczą przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, kurczowe bóle brzucha, biegunka), układu oddechowego (skurcz oskrzeli, skurcz krtani, wodnisty wyciek z nosa). Najcięższe postaci obejmują objawy ze strony układu krążenia: zaburzenia rytmu serca, tachykardia i spadek ciśnienia tętniczego prowadzący do utraty świadomości. Uważa się, że najczęstszą bezpośrednią przyczyną śmierci w przypadku anafilaksji pokarmowej jest obrzęk krtani i skurcz oskrzeli [23].

Dotychczas nie wyjaśniono w pełni mechanizmu reakcji anafilaksji pokarmowej. Nie ulega wątpliwości, że podstawowym mechanizmem jest reakcja zależna od IgE, w której przeciwciałami są swoiste IgE skierowane przeciwko określonym alergenom pokarmowym. Nie wyklucza się jednak również innych mechanizmów odpowiedzialnych za aktywację mastocytów i fagocytów, które prowadzą do nieswoistej degranulacji tych komórek i wywołania reakcji anafilaktycznej w mechanizmie niezależnym od IgE [24]. Alergeny pokarmowe odpowiedzialne za reakcje anafilaktyczne są najczęściej glikoproteinami o m.c. 10-70 kDa, ciepłostalymi, opornymi na działanie kwasów i proteaz działających w przewodzie pokarmowym. Zdarzają się również reakcje wywołane alergenami węglowodanowymi (galaktoza- α -1,3-galaktoza, α -gal), zawartymi w mięsie wołowym, wieprzowym i baraninie [25].

Czynnikami predysponującymi do alergii pokarmowej mogą być: niedojrzałość bariery jelitowej, ilość wytwarzanego soku żołądkowego, równoczesne spożycie alkoholu, infestacja pasożytnicza, skład flory bakteryjnej zasiedlającej jelita, ale za najistotniejszy czynnik ryzyka wystąpienia anafilaksji pokarmowej uważa się przebytą reakcję anafilaktyczną wywołaną spożyciem pokarmu. Za grupę podwyższonego ryzyka anafilaksji uważa się młodych dorosłych, ze współistniejącą astmą oskrzelową, z udowodnioną alergią na orzechy, orzeszki ziemne, owoce morza.

Jedyną pewną metodą zapobiegania wystąpienia anafilaksji pokarmowej jest karencja alergenowa. W odniesieniu do niektórych alergenów pokarmowych postępowanie takie jest utrudnione ze względu na występowanie tzw. „alergenów ukrytych” oraz nierzetelnego oznakowania składu pokarmów [26,27]. Należy wierzyć, że w przyszłości zostaną opracowane skuteczne metody leczenia/prewencji alergii pokarmowej.

Anafilaksja indukowana wysiłkiem

Wysiłek fizyczny jest jednym z ważnych czynników kofaktorowych odpowiedzialnych za rozwój anafilaksji. Objawy na ogół występują w ciągu 30 minut od rozpoczęcia wysiłku i często wymagają współdziałania dodatkowego czynnika którym najczęściej jest uczulający pokarm. Sztandarowym przykładem takiego współoddziaływania są reakcje występujące u osób z alergią na zawartą w pszenicy gliadynę. U większości osób z tym rodzajem alergii objawy występują dopiero w sytuacji spożycia pokarmu na bazie pszenicy oraz wykonywanej w nieodległym czasie aktywności fizycznej. Podobne reakcje mogą występować także po wielu innych pokarmach jak również po spożyciu alkoholu lub zażyciu leków [28]. Rozwój anafilaksji wywołanej wysiłkiem zależny jest z jednej strony od stopnia uczulenia a z drugiej od nasilenia wysiłku [10]. W większości przypadków bodźcem musi być wysiłek o odpowiednio dużym nasileniu aczkolwiek nierzadko wystarcza już umiarkowany czy też wręcz niewielki wysiłek [29,30]. Dodać należy, że innymi czynnikami mogącymi w skojarzeniu z wysiłkiem powodować anafilaksję mogą być zbyt niska lub zbyt wysoka temperatura [31], narażenie na alergeny roślinne [32] a także spożycie roztoczy kurzu domowego przez osoby uczulone [33].

Sugeruje się, że mechanizm oddziaływania wysiłku jako czynnika sprawczego reakcji anafilaktycznej polega na zmniejszeniu szczelności połączeń komórek nabłonka błon śluzowych co ułatwia wchłanianie alergenu [34-36]. Inne mechanizmy mogące wyjaśnić zjawisko anafilaksji prowokowanej wysiłkiem to zwiększona aktywność komórkowa występująca wskutek powodowanego wysiłkiem wzrostu osmolalności osocza [34,37,38]. Należy również zauważyć, że wysiłek fizyczny powoduje obniżenie progu aktywacji mastocytów i bazofilów [10]. Aktywność fizyczna obniża bowiem pH krwi oraz tkanki mięśniowej co sprzyja degranulacji mastocytów i uwalnianiu mediatorów odpowiedzialnych za rozwój anafilaksji [39]. Niektórzy autorzy wskazują na genetyczne podłoże skłonności do występowania anafilaksji indukowanej wysiłkiem [28].

Rozpoznanie anafilaksji indukowanej wysiłkiem opiera się na charakterystycznym obrazie klinicznym oraz testach czynnościowych. Test prowokacji wysiłkiem w wielu sytuacjach stanowi złoty standard w diagnostyce tego rodzaju anafilaksji. Zasady wykonania tego testu są zbliżone do reguł obowiązujących w teście wysiłkowym wykorzystywanym w diagnostyce choroby niedokrwiennej serca [40]. Prowokacja wysiłkiem wykonywana jest na czczo a w razie konieczności (przy podejrzeniu skojarzonej reakcji nadwrażliwości np. na pokarmy lub leki), test wykonywany jest także po upływie około godziny po podaniu któregoś z tych czynników. Należy jednakże zauważyć, że w pewnym odsetku przypadków wyniki testu skojarzonej prowokacji „kofaktor-wysiłek” mogą być fałszywie negatywne, gdyż czasami do sprowokowania objawów konieczne są także odpowiednie warunki otoczenia [41]. Jest to przykład kompleksowego współoddziaływania „czynnika kofaktorowego” i szeroko rozumianego środowiska zewnętrznego.

W diagnostyce różnicowej anafilaksji indukowanej wysiłkiem należy brać pod uwagę m.in. pokrzywkę cholinergiczną oraz astmę wysiłkową. W pokrzywce cholinergiczną dolegliwości wywołane są zarówno przez wysiłek fizyczny jak i inne czynniki powodujące wzrost temperatury ciała takie jak np. kąpiel w ciepłej wodzie. U wielu chorych na astmę wysiłek wywołuje skurcz oskrzeli, ale nie towarzyszą mu inne objawy należące do typowego obrazu anafilaksji. W diagnostyce tej patologii również wykorzystywany jest test wysiłkowy z analizą zmienności parametrów spirometrycznych. W niektórych sytuacjach również napady wrodzonego obrzęku naczynioruchowego mogą być indukowane aktywnością fizyczną. Podobnie u chorych cierpiących na pokrzywkę z zimna objawy anafilaksji mogą rozwijać się w trakcie wysiłku wykonywanego w warunkach niskiej temperatury otoczenia [28].

W zapobieganiu anafilaksji wysiłkowej bardzo dużą rolę odgrywa edukacja pacjenta który powinien być zwłaszcza poinformowany o zakazie wykonywania wysiłku w krótkim czasie przed lub po ekspozycji na czynnik uczulający. Istnieją również nieliczne doniesienia o zapobiegawczej roli niektórych leków takich jak kromony, leki przeciwhistaminowe lub antyleukotrienowe [42-45]. Dane te jednak charakteryzują się stosunkowo niskim stopniem dowodu naukowego.

Postępowanie diagnostyczne i leczenie anafilaksji

U każdego chorego, który przebył wstrząs anafilaktyczny/uogólnioną reakcję systemową powinna być przeprowadzona diagnostyka alergologiczna mająca na celu identyfikację czynnika sprawczego tej reakcji.

Panel diagnostyczny obejmuje: testy skórne z alergenami inhalacyjnymi, z alergenami pokarmowymi, testy *prick-to-prick* z natywnymi alergenami pokarmowymi, testy skórne i śródskórne w diagnostyce alergii na leki, na jad owadów, swoiste sIgE wobec lateksu, jadów owadów, alergenem pokarmowym, test wysiłkowy, testy swoistej prowokacji.

Uwaga!

Zbyt rzadko w trakcie epizodu anafilaksji zabezpiecza się krew do oznaczenia tryptazy. W tym celu należy pobrać krew w objętości 5 ml w ciągu 15 min. do 3-6 godzin od wystąpienia objawów anafilaksji; po uzyskaniu skrzepu krew należy odwirować, a surowicę przechować w temperaturze -20oC [46]. Badanie to służy potwierdzeniu anafilaksji, jest także standardem diagnostycznym u chorych z podejrzeniem mastocytozy.

Leczenie anafilaksji

Rozpoznanie anafilaksji jest rozpoznaniem klinicznym, a szybkość udzielenia pomocy ma znaczenie krytyczne dla rokowania. Dlatego też postępowanie w anafilaksji wymaga szybkiej interwencji, która obejmuje [46]:

1. domięśniowe podanie adrenaliny (hamowanie obwodowej wazodilatacji poprzez agonistyczne oddziaływanie na receptory α , β) w przednio-boczną powierzchnię

uda, co zapewnia szczyt stężenia leku w surowicy po 8 minutach (porównywalne stężenie osiąga się po podaniu podskórnym po 32 minutach) [47]. Nie ma przeciwwskazań do stosowania adrenaliny wobec rozwijającego się wstrząsu;

2. tlenoterapię – 100% tlen o przepływie 6-8 l/min;
3. resuscytację płynową (dziecko – 10-20 ml/kg/20 min, dorosły - 10 ml/kg w ciągu 5 min.);
4. zapewnienie pozycji optymalnej dla rzutu serca z uniesionymi kończynami dolnymi (chroni przed zgonem w mechanizmie pustej żyły próżnej górnej i pustej komory serca);
5. pilne wezwanie pomocy;
6. inne, (poza adrenaliną) leki (przeciwhistaminowe i glikokortykosteroidy systemowe, a u chorych z obturacją oskrzeli dodatkowo wziewnie szybko działające β 2-mimetyki) mają w anafilaksji znaczenie wspomagające.

Dalsze postępowanie zależy od skuteczności leczenia interwencyjnego. Przy optymalnym przebiegu chory może zostać wypisany do domu po kilku - kilkunastogodzinnej (rozpatrywać zawsze indywidualnie) obserwacji. W razie słabej odpowiedzi na leki konieczna jest pilna hospitalizacja. Pamiętać należy o możliwości rozwoju drugiej fazy wstrząsu, która może wystąpić pomimo prawidłowego leczenia. Powyższe zalecenia mają charakter opinii ekspertów, co wynika z braku kontrolowanych badań dotyczących leczenia anafilaksji [48,49] Każdy chory po reakcji anafilaktycznej powinien otrzymać:

1. receptę na adrenalinę do samodzielnego podania (ampułkostrzykawką a 0,3 mg adrenaliny/autowstrzykiwacz a 0,3 mg adrenaliny dla dorosłych i dzieci o masie ciała >25 kg lub autowstrzykiwacz a 0,15 mg adrenaliny dla dzieci o masie ciała 10-25 kg) wraz z technicznym przeszkoleniem co do sposobu podania leku oraz pisemną instrukcją postępowania,
2. pisemną informację o objawach wskazujących na rozwijającą się anafilaksję,
3. skierowania do alergologa celem rozpoznania przyczyn anafilaksji i ustalenia dalszego postępowania. U chorych na astmę konieczna jest także optymalizacja jej kontroli.

Podsumowanie

1. Anafilaksją jest jedyną z manifestacji alergii, może być także przejawem nadwrażliwości nieimmunologicznej.
2. Jest stanem bezpośredniego zagrożenia życia, do którego dochodzi po aktywacji bazoofilów i mastocytów po zadziałaniu różnych patogennych czynników.
3. Stan ten wymaga natychmiastowej interwencji farmakologicznej, w tym przede wszystkim podania adrenaliny.
4. Opóźnienie w podaniu tego leku istotnie zwiększa ryzyko zgonu w przebiegu anafilaksji.

Piśmiennictwo

1. Simons FE, Arduso LRF, Bilo MB i wsp. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12: 389-99.
2. Kruszewski J, Błażowski Ł, Grzelewska-Rzymowska I i wsp. Anafilaksja. Stanowisko Panelu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. *Medycyna Praktyczna*, Warszawa 2009.
3. Rogala B, Bręborowicz A, Kruszewski J (red.). *Leksykon alergologiczny*. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2012.
4. Panesar SS, Javad S, de Silva D i wsp. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy* 2013; 68: 1353-61.
5. Wölbing F, Biedermann T. Anaphylaxis: opportunities of stratified medicine for diagnosis and risk assessment. *Allergy* 2013; 68: 1499-508.
6. Okayama Y, Kashiwakura JI, Matsuda A i wsp. The interaction between Lyn and FcεpsilonRIβ is indispensable for FcεpsilonRI-mediated human Mast cell activation. *Allergy* 2012; 67: 658-68.
7. Vadas P, Gold M, Perelman B i wsp. Platelets-activating factor. PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med* 2008; 358: 28-35.
8. Lieberman P, Niclas R, Oppenheimer J. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parametr: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 477-80.
9. Jonsson F, Mancardi DA, Kita Y i wsp. Mouse and human neutrophils induce anaphylaxis. *J Clin Invest* 2011; 121: 1484-96.
10. Wölbing F, Fischer J, Köberle i wsp. About the role and underlying mechanisms of cofactors in anaphylaxis. *Allergy* 2013; 68: 1085-92.
11. Niedoszytko M. Mastocytoza – rozrostowa choroba komórek tucznych związanych z ryzykiem reakcji anafilaktycznej. *Pol Merk Lek* 2006; 21: 570-2.
12. Campi P, Manfredi M, Severino M. IgE-mediated allergy to pyrazolones, quinolones and other non-beta-lactam antibiotics. (w) *Drug hypersensitivity*. Pichler WJ (red.). *Karger* 2007; 216-32.
13. Dewachter P. Perioperative anaphylaxis. (w) *Drug hypersensitivity*. Pichler WJ (red.). *Karger* 2007; 204-15.
14. Societe Francaise d'Anesthesie et de Reanimation: reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia. *Abbreviated text*. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002; 21(suppl): 20-3.
15. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K i wsp. International Consensus (ICON) on Drug Allergy. *Allergy* (in press).
16. Castells M. drug desensitization in oncology: chemotherapy agents and monoclonal antibodies. (w) *Drug hypersensitivity*. Pichler WJ (red.). *Karger* 2007; 413-25.
17. Co Minh HB, Bousquet PJ, Fontaine C, Kvedariene V, Demoly P. Systemic reactions during skin tests with betalactams: a risk factor analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 466-8.
18. Riezzo I, Bello S, Neri M i wsp. Ceftriaxone intradermal test-related fatal anaphylactic shock: a medico-legal nightmare. *Allergy* 2010; 65: 130-1.
19. Brockow K, Torres M, Bircher AJ i wsp. Drug-induced intradermal test-related fatal anaphylaxis – appeal to comply with available guidelines. <http://www.eaaci.org/sections-a-igs/ig-on-drug-allergy/resources/1761-intradermal-drug-test-related-fatal-anaphylaxis.html>
20. Sampson H.A., Munoz-Furlong A., Campbell R.L. i wsp.: Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *Ann Emerg Med* 2006; 47: 373-80.
21. Muraro A, Roberts G, Clark A i wsp. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European Academy and Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2007; 62: 857-71.
22. EAACI/Food allergy and anaphylaxis public declaration. 2013; 5.
23. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 191-3.
24. Mullins RJ, Clark S, Camargo CA Jr. Regional variations in epinephrine autoinjector prescriptions in Australia: more evidence for the vitamin D-anaphylaxis hypothesis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 103: 488-95.
25. Van Nunen SA, O'Connor KS, Clarke LR i wsp. An association between tick bite reactions and red meat allergy in humans. *Med J Aust* 2009; 190: 510-11.
26. Rymarczyk B, Glück J, Rogala B. Sesame seeds – just one of many food allergens or a hidden killer? *Allergy* 2009; 64 (suppl 90): 246.
27. Simons FE.: World Allergy Organization survey on global availability of essentials for the assessment and management of anaphylaxis by allergy-immunology specialists in health care settings. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104: 405-12.
28. Povesi Dascola C, Caffarelli C. Exercise-induced anaphylaxis: A clinical view. *Ital J Pediatr* 2012; 38: 43-8.
29. Barg W, Medrala W, Wolanczyk-Medrala A. Exercise-induced anaphylaxis: an update on diagnosis and treatment. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011; 11: 45-51.
30. Biedermann T, Schopf P, Rueff F, Przybilla B. Exertion-induced anaphylaxis after eating pork and beef. *Dtsch Med Wochenschr* 1999; 124: 456-8.
31. Li M, Sayama K, Tohyama M, Hashimoto K. A case of cold-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Br J Dermatol* 2002; 147: 368-71.
32. Wade JD, Liang MH, Sheffer AL. Exercise-induced anaphylaxis: epidemiologic observations. (w) *Progress in clinical and biological research: biochemistry of acute allergic reactions*. Tauber AL, Wintrob BU, Stolper-Simon AS (red.). Alan R Liss, New York 1989; 175-82.
33. Sanchez-Borges M, Iraola V, Fernandez-Caldas E i wsp. Dust mite ingestion-associated, exercise induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 714-15.
34. Robson-Ansley P, Toit GD. Pathophysiology, diagnosis and management of exercise induced anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 312-17.
35. Matsuo H, Morimoto K, Akaki T i wsp. Exercise and aspirin increase levels of circulating gliadin peptides in patients with wheat dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 461-6.
36. Yano H, Kato Y, Matsuda T. Acute exercise induces gastrointestinal leakage of allergen in lysozyme-sensitized mice. *Eur J Appl Physiol* 2002; 87: 358-64.
37. Barg W, Wolanczyk-Medrala A, Obojski A i wsp. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: possible impact of increased basophil histamine releasability in hyperosmolar conditions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18: 312-15.
38. Wolanczyk-Medrala A, Barg W, Gogolewski G i wsp. Influence of hyperosmotic conditions on basophil CD203c upregulation in patients with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Ann Agric Environ Med* 2009; 16: 301-4.
39. Saeki K, Endo K, Yamasaki H. Histamine release by inorganic cations from mast cell granules isolated by different procedures. *Jpn J Pharmacol* 1972; 22: 27-32.

40. Morita E, Kunie K, Matsuo H. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Dermatol Science* 2007; 47: 109-17.
41. Jo EJ, Yang MS, Kim YJ i wsp. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis occurred only in a warm but not in a cold environment. *Asia Pac Allergy* 2012; 2: 161-4.
42. Sugimura T, Tananari Y, Ozaki Y i wsp. Effect of sodium cromoglycate in 2 children with fooddependent exercise-induced anaphylaxis (FDEIA). *Clin Pediatr* 2009; 48: 945-50.
43. Benhamou AH, Vanini G, Lantin JP, Eigenmann PA. Antihistamine and sodium cromoglycate medication for food cold water exercise-induced anaphylaxis. *Allergy* 2007; 62: 1471-2.
44. Choi JH, Lee HB, Ahn IS i wsp. Wheat-dependent, exercise induced anaphylaxis: a successful case of prevention with ketotifen. *Dermatol* 2009; 21: 203-5.
45. Peroni DG, Piacentini GL, Piazza M. Combined cetirizine-montelukast preventive treatment for food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104: 272-3.
46. Simons FE, Arduzzo LR, Dimov V i wsp. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 update of the evidence base. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 162: 193-204.
47. Kemp SF, Lockey RF, Simons FER. Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. A statement of the World Health Organization. Position paper. *Allergy* 2008; 63: 1061-70.
48. Sheikh A, Simons FE, Barbour V i wsp. Adrenaline auto-injectors for the treatment of anaphylaxis with and without cardiovascular collapse in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8:CD008935.
49. Bousquet PJ, Brozek J, Bachert C i wsp. The CONSORT statement checklist in allergen-specific immunotherapy: a GA2LEN paper. *Allergy* 2009; 64: 1737-45.