

Prof. Richard F. Lockey, MD, PhD

Katedra Alergii i Immunologii (Chair of Allergy and Immunology) University of South Florida College of Medicine and James A. Haley Veteran's Hospital, FL, USA

Anafilaksja

Definicja anafilaksji

Anafilaksja jest to nagła, potencjalnie zagrażająca życiu reakcja nadwrażliwości, związana z uwalnianiem mediatorów z komórek tucznych, bazofilów i napływających komórek zapalnych.

Anafilaksja jest określana jako zespół objawów, które występują w czasie od kilku minut do maksymalnie kilku godzin po ekspozycji na czynnik wyzwalający. Objawy mogą być łagodne, umiarkowane lub ciężkie. Mimo, że w wielu przypadkach występują tylko objawy o niewielkim nasileniu, zawsze należy traktować anafilaksję jako stan zagrożenia życia.

Anafilaksja rozwija się gwałtownie, zwykle osiąga szczyt nasilenia w czasie 5-30 minut od pierwszych objawów, niekiedy, bardzo rzadko, może trwać wiele dni.

Klasyfikacja reakcji anafilaktycznych

Pojęcie anafilaksji często jest zarezerwowane dla określenia reakcji immunologicznych, a szczególnie do IgE-zależnych reakcji nadwrażliwości.

Drugi termin „anafilaksja niealergiczna” oznacza reakcje o identycznym przebiegu klinicznym, w których nie uczestniczą mechanizmy immunologiczne.

Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne w przypadku anafilaksji i „anafilaksji niealergicznej” jest identyczne.

Objawy kliniczne anafilaksji

Pierwszym objawem reakcji anafilaktycznej mogą być zaburzenia świadomości w postaci lęku i uczucia zagrożenia („a sense of doom”).

Objawy mogą być ograniczone do jednego narządu lub układu albo mają charakter wielonarządowy.

- **Układ pokarmowy:** ból brzucha, nudności, wymioty, wzmożenie perystaltyki, biegunka.
- **Jama ustna:** świąd warg, języka, podniebienia, obrzęk warg i języka.
- **Układ oddechowy:** niedrożność dróg oddechowych uwarunkowana obrzękiem języka, jamy ustnej i gardła oraz krtani, skurczem oskrzeli; kaszel, świszczący oddech, nieżyt nosa, blokada nosa, wyciek z nosa.
- **Skóra:** rumień, pokrzywka, świąd, obrzęk naczynioruchowy.
- **Układ krążenia:** omdlenia, spadek ciśnienia tętniczego, wstrząs hipowolemiczny, ból w klatce piersiowej.
- **Oko:** Obrzęk tkanek oczodołów, przekrwienie spojówek, łzawienie.
- **Układ moczowo-płciowy:** skurcze macicy, parcie na pęcherz moczowy, nietrzymanie moczu.

Objawy początkowe rozwijają się gwałtownie, osiągają szczyt nasilenia w czasie 3-30 minut. Następnie może występować okres bezobjawowy, trwający 1-8 godzin, po którym może wystąpić kolejna reakcja anafilaktyczna (reakcję o opisywanym przebiegu określa się jako dwufazową). Reakcja anafilaktyczna może przebiegać również z objawami utrzymującymi się kilka dni. Najgroźniejsze powikłanie reakcji anafilaktycznej – zgon pacjenta – występuje zwykle w ciągu kilku minut od początku objawów, rzadko bywa opisywany później, kilka dni lub tygodni po reakcji anafilaktycznej.

Przyczyny anafilaksji

Reakcje IgE-zależne

Pokarm

Teoretycznie każde białko występujące w produktach spożywczych może wywołać reakcję anafilaktyczną. Jednak do pokarmów, które najczęściej wywołują anafilaksję są zaliczane:

- Orzeszki ziemne
- Orzechy (włoskie, laskowe, orzechy nerkowca, pistacjowe, orzeszki brazylijskie, migdały)
- Ryby
- Owoce morza (krewetki, kraby, homary, ostrygi, małże)
- Mleko (krowie, kozie)
- Jaja kurze
- Ziarna sezamu, gorczyca
- Owoce, warzywa

Nadwrażliwość na pokarm może mieć postać ciężkiej ogólnoustrojowej reakcji, którą niekiedy wywołuje niewielki bodziec, taki jak na przykład zapach smażonej ryby lub otwarcie paczki orzeszków ziemnych. Ciężki przebieg pyłkowicy, u pacjentów uczulonych na pyłki, na przykład ambrozji, traw lub drzew wydaje się być czynnikiem usposabiającym do wystąpienia anafilaksji lub OAS (zespołu alergii jamy ustnej). Niekiedy po spożyciu pokarmów pochodzenia roślinnego występuje reakcja anafilaktyczna manifestująca się najpierw swędzeniem gardła i obrzękiem naczynioruchowym twarzy. Za przyczynę reakcji anafilaktycznej po spożyciu niektórych pokarmów u osób z pyłkowicą uważa się homologię w budowie białek w składnikach pokarmowych i pyłkach roślin. Główny alergen traw – profilina, występuje na przykład w wielu owocach, a osoby uczulone na pyłki traw mogą reagować na niektóre składniki diety pochodzenia roślinnego.

Typowe krzyżowe reakcje:

- brzoza: jabłko, marchew, seler i orzechy
- bylica: seler, jabłko, orzeszki ziemne i kiwi
- ambrozja: melony i banany
- lateks: banany, awokado, kiwi, papaja

Na szczególną uwagę zasługuje zjawisko anafilaksji wywołanej wysiłkiem fizycznym po posiłku. Występuje ono, gdy pacjent wykonuje wysiłek fizyczny w czasie 2-4 godzin po spożyciu niektórych pokarmów. Spożywanie pokarmów bez wykonywania wysiłku fizycznego, ani sam wysiłek fizyczny nie powodują anafilaksji u tych pacjentów.

Antybiotyki i inne leki*Penicyliny, cefalosporyny i sulfonamidy*

Penicylina oraz inne antybiotyki są haptenami, które same nie wywołują odpowiedzi immunologicznej, ale po związaniu z białkami powodują produkcję immunoglobulin IgE.

Ciężkie reakcje po penicylinie występują około dwukrotnie częściej po iniekcji domięśniowej lub podaniu dożylnym niż po podaniu doustnym, ale również po podaniu doustnym może wystąpić reakcja anafilaktyczna. Atopia ani czynniki genetyczne, występowanie alergicznego nieżytu nosa, astma oskrzelowej lub wyprysku nie są czynnikami ryzyka rozwoju alergii na penicyliny.

Leki zwiotczające mięśnie

Leki zwiotczające mięśnie, stosowane w znieczuleniu ogólnym na przykład suksametonium, alcuronium, vecuronium, pancuronium i atracurorium są odpowiedzialne za około 80-90% wszystkich reakcji alergicznych występujących w czasie znieczulenia ogólnego. Opiswane reakcje są wywołane reakcją IgE-zależną.

Owady

Owady błonkoskrzydłe (pszczoła, osa, szerszeń) posiadają enzymy takie jak fosfolipaza, hialuronidaza i inne białka, które mogą wywoływać reakcję IgE-zależną.

Lateks

Lateks jest produktem roślinnym uzyskiwanym z drzewa *Hevea brasiliensis*. Reakcje alergiczne wywołane przez lateks mogą stanowić powikłanie zabiegów chirurgicznych i innych procedur medycznych wykonywanych w rękawiczkach lateksowych. Alergia na lateks jest również chorobą zawodową u pracowników służby zdrowia.

Obce białka

Do białek, które mogą powodować reakcję anafilaktyczną należy na przykład insulina, a także antytoksyny podawane w celu neutralizacji toksyn, na przykład po ukąszeniu węży.

Procedury medyczne

Immunoterapia alergenowa

Reakcje zależne od dopełniacza

Preparaty krwi: Krew pełna, surowica, masa erytrocytarna, immunoglobuliny. Dekstran.

Reakcja anafilaktyczna występowała po podaniu krwi pełnej oraz preparatów krwi. Jednym z mechanizmów powodujących anafilaksję jest wiązanie przeciwciał na powierzchni erytrocytów lub powstawanie kompleksów immunologicznych i aktywacja dopełniacza. Produkty aktywacji dopełniacza (anafilatoksyny: C3a, C4a, C5a) powodują degranulację komórek tucznych (i bazofilów), uwalnianie i wytwarzanie mediatorów, a w konsekwencji reakcję anafilaktyczną. Ponadto składowe dopełniacza mogą bezpośrednio zwiększać przepuszczalność naczyń i powodować skurcz mięśni gładkich.

Szczególną grupę pacjentów stanowią osoby z niedoborem IgA (1:500 populacji generalnej), które mogą reagować na podanie IgA w preparatach krwiopochodnych. Reakcja anafilaktyczna związana z podaniem preparatów krwi jest wynikiem obecności w tej grupie pacjentów przeciwciał anty - IgA (prawdopodobnie IgE anty-IgA).

Podanie krwi niezgodnej grupowo powoduje reakcję anafilaktyczną uwarunkowaną obecnością przeciwciał w klasie IgG i IgM u osoby, której przetoczono krew. Przeciwciała wiążą się z erytrocytami, następuje aglutynacja i liza erytrocytów przy aktywacji dopełniacza, którego składowe powodują degranulację komórek tucznych.

Nieimmunologiczna aktywacja komórek tucznych**Środki jodowo-kontrastowe**

Środki cieniujące, stosowane w rentgenodiagnostyce mogą powodować degranulację komórek tucznych przez aktywację dopełniacza i czynników układu krzepnięcia i fibrynolizy. Zastosowanie nowszych środków cieniujących zmniejszyło częstość reakcji anafilaktycznych.

Narkotyki

Narkotyki są aktywatorami komórek tucznych i powodują wzrost poziomu histaminy we krwi i nieimmunologiczną anafilaksję.

Związki modulujące metabolizm kwasu arachidonowego*Aspiryna, ibuprofen, indometacyna i inne niesterydowe leki przeciwzapalne*

Reakcją po aspirynie i innych niesterydowych lekach przeciwzapalnych nie ma charakteru immunologicznego, ponieważ nie wykryto przeciwciał IgE przeciwko aspirynie ani innym lekom. Osoby z nietolerancją niesterydowych leków przeciwzapalnych mogą przyjmować cholinę i salicylan choline, substancje podobne strukturalnie do aspiryny, ale różniące się brakiem grupy acetylowej.

Środki konserwujące

Środki konserwujące dodawane do żywności i napojów, stosowane również do barwienia tabletek leków mogą powodować u niektórych osób reakcję nadwrażliwości niealergicznej.

Przyczyny idiopatyczne

Wysiętek fizyczny

Wysiętek fizyczny może powodować reakcję anafilaktyczną. Odrębne zagadnienie stanowi wspomniany wcześniej zespół anafilaksji indukowanej wysiłkiem po spożyciu posiłku. Reakcja anafilaktyczna może występować również pod wpływem wysiłku fizycznego w sezonie pylenia roślin u osoby uczulonej.

Anafilaksja związana z miesiączką

Jest to zespół wywołany uwolnieniem endogennego progesteronu. U pacjentek w drugiej fazie cyklu miesięcznego występują epizody anafilaksji.

Idiopatyczna anafilaksja

Objawy anafilaksji niekiedy występują bez wykrywalnej przyczyny. Diagnoza opiera się na wywiadzie i wykluczeniu wpływu czynników zewnętrznych. Użyteczne może być oznaczenie poziomu tryptazy w surowicy i histaminy w moczu.

Leczenie, postępowanie w anafilaksji

A=Airway

Pierwszym krokiem postępowania jest zapewnienie drożności dróg oddechowych przez odpowiednie ułożenie pacjenta, ewentualnie intubację dotchawiczą.

B=Breathing

Należy prowadzić wentylację, która pozwoli uzyskać i podtrzymać saturację przynajmniej 91%. W razie skurczu oskrzeli należy włączyć adekwatne leczenie. Zestaw do intubacji powinien być dostępny do natychmiastowego użycia w przypadku niewydolności oddechowej.

C=Circulation

Należy wyeliminować lub zminimalizować ekspozycję na czynnik przyczynowy przez przerwanie podawania środka jodowo – kontrastowego lub na przykład przez umieszczenie opaski zaciskowej proksymalnie w stosunku do miejsca ukłuszenia. Należy zmierzyć tętno i ciśnienie tętnicze, założyć drogę dożylną i podać płyny.

Taki sam schemat ABC stosowany jest w farmakoterapii:

A=Adrenalina (epinefryna)

Adrenalina jest lekiem z wyboru w anafilaksji. Adrenalina pobudza receptory α i β adrenergiczne i hamuje dalsze uwalnianie mediatorów z komórek tucznych i bazofilów. U dorosłych podaje się 0,3–0,5 mg w 1:1000 roztworze i.m. co 10–20 minut. U dzieci podaje się: 0,01 mg/kg, maksymalnie 0,3 mg i.m. co 5–30 min.

Niższe dawki, na przykład 0,1–0,2 mg podawane i.m. są zwykle wystarczające w leczeniu reakcji anafilaktycznych o łagodniejszym przebiegu, występujących podczas testów skórnych i immunoterapii.

Adrenalina powinna być podawana jak najszybciej po wystąpieniu objawów reakcji anafilaktycznej.

B= Benadryl (difenhydramina)

Leki przeciwhistaminowe nie są podawane we wstępnej fazie anafilaksji, ale mogą być pomocne w czasie stabilizacji stanu pacjenta.

Difenhydramina może być podawana dożylnie, domięśniowo lub doustnie. Podanie cymetydyny przynosi dodatkową korzyść w postaci redukcji wywołanych przez histaminę za pośrednictwem receptorów H₂ zaburzeń rytmu, a także hamuje rozszerzenie naczyń wywołane przez histaminę za pośrednictwem receptorów H₁ i H₂. Cymetydyna do 300 mg co 6–8 godzin może być podawana doustnie lub wolno dożylnie.

C=Kortykosteroidy

Kortykosteroidy nie przynoszą korzyści w ostrej anafilaksji, ale zapobiegają reakcji późnej i przedłużaniu się anafilaksji. Hydrokortyzon (100–200 mg) może być podawany co 6–8 godzin przez pierwsze 24 godziny.

Zapobieganie anafilaksji

W profilaktyce reakcji anafilaktycznych należy uwzględnić edukację pacjenta w zakresie unikania czynników wywołujących reakcję. Na podstawie wywiadu należy, w miarę możliwości, ustalić czynnik(i) przyczynowy(e) anafilaksji i zalecić ich bezwzględne unikanie lub eliminację.

U osób, które miały reakcje anafilaktyczne przeciwwskazane jest stosowanie β -blokerów (włącznie ze stosowanymi dospelżójkowo w jaskrze).

Lekiem z wyboru w leczeniu anafilaksji jest adrenalina.

Osoby z wysokim ryzykiem anafilaksji powinny być zaopatrzone w autostrzykawkę z adrenaliną (Fastject) i poinstruowane, jak się nią posługiwać. W przypadku reakcji anafilaktycznej zalecane jest wykonanie iniekcji domięśniowej, ze względu na szybki wzrost stężenia leku we krwi i szybkiego działania biologicznego. Podskórna iniekcja wiąże się z opóźnieniem wchłaniania adrenaliny.

Pacjenci powinni znać objawy kliniczne zwiastujące anafilaksję, powinni mieć przy sobie autostrzykawkę i użyć jej w razie wystąpienia objawów prodromalnych. Niezużyte autostrzykawkę powinny być wymienione zaraz po upływie daty ważności, ponieważ biodostępność adrenaliny zmniejsza się proporcjonalnie do liczby miesięcy od upływu daty ważności.

Podawanie profilaktyczne glikokortykosteroidów i leków przeciwhistaminowych jest zalecane w celu zapobiegania oraz w celu redukcji ciężkości reakcji, gdy są wskazania medyczne do podania związku, który anafilaksję wywołuje, na przykład związku jodowo-kontrastowego.

Diagnostyka różnicowa

W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić:

- reakcję wazowagalną
- „globus histericus”
- stan astmatyczny
- aspirację ciała obcego
- zatorowość płuc
- zapalenie nagłośni
- zawał mięśnia sercowego
- zespół rakowiaka

- obrzęk naczynioruchowy wrodzony (dziedziczny)
- pheochromocytoma
- hipoglikemię
- zatrucie lekami
- pokrzywkę z zimna
- pokrzywkę cholinergiczną

Epidemiologia

Anafilaksja indukowana pokarmem

Częstość występowania anafilaksji indukowanej pokarmem różni się w zależności od regionu i nawyków żywieniowych populacji. W USA jest szacowana na około 10,8 przypadków na 100 000 osób rocznie. Odnosząc te dane do całej populacji, każdego roku występuje około 29000 epizodów anafilaksji po spożyciu pokarmu, powodując około 2000 hospitalizacji i 150 zgonów. Podobne dane pochodzą z Wielkiej Brytanii i Francji. Alergia na pokarm jest przyczyną ponad połowy ciężkich anafilaksji u włoskich dzieci leczonych w Oddziałach Intensywnej Terapii i stanowi przyczynę od 1/3 do 1/2 anafilaksji leczonych w Oddziałach Intensywnej Terapii w Ameryce Północnej, Europie i Australii. Według badań z Danii częstość występowania reakcji anafilaktycznej po pokarmie wynosi w tym kraju 3,2 przypadków na 100.000 mieszkańców na rok ze śmiertelnością około 5%.

Czynnikiem ryzyka anafilaksji na pokarm jest astma oskrzelowa i występowanie w przeszłości reakcji alergicznych po pokarmach.

Związana z pokarmami anafilaksja wywołana wysiłkiem fizycznym

Częściej występuje u kobiet i ponad 60% przypadków występuje u osób poniżej 30 roku życia. Pacjenci czasem podają w wywiadzie wcześniejsze reakcje po pokarmach i zwykle mają dodatnie testy skórne z alergenami pokarmów, które wywołują anafilaksję.

Anafilaksja po środkach kontrastowych

Łagodne reakcje niepożądane występują u około 5% osób otrzymujących środki kontrastowe. Ciężkie reakcje występują u 1:1000 badań ze zgonem u 1:10.000-40.000.

Anafilaksja wywołwana przez penicylinę

U 1%-5% osób otrzymujących penicylinę występuje ogólnoustrojową reakcją anafilaktyczną. U 0,2% występuje wstrząs anafilaktyczny, a śmiertelność wynosi 0,02% przypadków. Jeśli pacjent ma dodatni test skórny lub swoiste IgE we krwi przeciwko penicylinie, ryzyko reakcji anafilaktycznej wynosi 50-60%. U pacjentów z wywiadem sugerującym nadwrażliwość na penicylinę i ujemnymi testami skórnymi ryzyko anafilaksji jest bardzo małe. Atopia i alergia na pleśnie są czynnikami ryzyka rozwoju nadwrażliwości na penicyliny.

Leki zwiotczające mięśnie

Anafilaksja po lekach zwiotczających mięśnie występuje w około 1 na 4500 znieczuleń ogólnych, ze zgonami w 6% przypadków. Czynnikiem ryzyka wystąpienia anafilaksji po lekach zwiotczających mięśnie jest płeć żeńska (80% przypadków). Atopia nie jest czynnikiem ryzyka, natomiast stwierdzana w przeszłości nadwrażliwość na leki może być czynnikiem ryzyka. U pacjentów z anafilaksją w wywiadzie testy skórne z różnymi lekami zwiotczającymi mięśnie mogą być pomocne. Jeśli test jest dodatni, leku nie wolno zastosować. Natomiast wynik negatywny testu pokazuje, że lek może być z dużym prawdopodobieństwem zastosowany bezpiecznie.

Anafilaksja wywołwana jadem owadów

Badania z Australii, Francji, Szwajcarii i USA sugerują, że częstość występowania reakcji ogólnoustrojowych (systemowych) po ukąszeniu owadów błonkoskrzydłych wynosi od 0,4% do 4% populacji. W USA w każdym roku występuje przynajmniej 40 przypadków zgonów po ukąszeniach.

Piśmiennictwo

1. WAO Nomenclature Review Committee J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 832-836.
2. Kemp SF, Lockey RF. J Allergy Clin Immunol 2002; 110: 341-345.
3. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. J Allergy Clin Immunol 2001; 107: 191-193.
4. Neugut AI, Ghatak AT, Miller RL. Arch Int Med 2001; 161: 15-21.
5. Simons FER, Peterson S, Black C. J Allergy Clin Immunol 2002; 110: 647-51.
6. Rangaraj S, Tuthill D, Burr M, Alfaham M. J Allergy Clin Immunol 2002; 109: S75.
7. Lieberman PL. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. In: Middleton-Allergy: Principles and Practice. Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER, 6th edition Mosby, Philadelphia 2003, pp 1497-1522.
8. Steward GE, Lockey RF. J Allergy Clin Immunol 1992; 90: 567-578.
9. Kemp SF i wsp. w: Lockey R, Bukantz SC, Bousquet J. Allergens and Allergen Immunotherapy to Treat Allergic Diseases. Marcel Dekker 2004, 729-754.
10. Montanaro A, Bardana EJ. J Inv Allergol Clin Immunol 2002; 12: 2-11.
11. Kemp SF. Immunol Allergy Clin N Am 2001; 21: 611-34.
12. Toogood JH. Canadian Med Assoc J 1987; 136: 929-933.
13. Kivity S, Yarchovsky J. J Allergy Clin Immunol 1990; 85: 669-670.
14. Salpeter SR, Ormison TM, Salpeter EE. N Int Med 2002; 137: 715-725.
15. Lee JM, Greenes DS. Pediatrics 2000; 106: 762.
16. Kemp SF, deShazo RD. Prevention and treatment of anaphylaxis. In: Allergens and allergen immunotherapy to treat allergic diseases. Lockey RF, Bukantz SC, Bousquet J. Marcel Dekker, New York 2004, 729-754.
17. Simons FER, Roberts JR, Gu X, Simons KJ. J Allergy Clin Immunol 1998; 101: 33-37.
18. Simons FER, Gu X, Simons KJ. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 871-873.