

# Anafilaksja

Kirk H. Waibel, MD\*

Doktor Waibel deklaruje brak jakichkolwiek powiązań finansowych mogących wpłynąć na niniejszy artykuł. Komentarz nie omawia produktu/urządzenia dostępnego na rynku, niedopuszczonego do stosowania ani będącego przedmiotem badań.

\*Chief, Allergy/Immunology Service, Brooke Army Medical Center, Fort Sam Houston, Tex.

**Cele:** Po przeczytaniu tego artykułu czytelnik powinien umieć:

1. Przedstawić kryteria rozpoznawania anafilaksji.
2. Wymienić najczęstsze przyczyny anafilaksji.
3. Opisać różne rodzaje reakcji na ukąszenia owadów.
4. Omówić różnice między pokrzywką ostrą i przewlekłą.
5. Wymienić badania laboratoryjne, które należy wykonać w przewlekłej pokrzywce.

## Anafilaksja

*Czteroletni chłopiec uczestniczy w przyjęciu urodzinowym swojego kolegi zorganizowanym w przydomowym ogródku w południowym Teksasie. Nagle chłopiec zaczyna płakać, a mama zauważa „dwa ślady po ukąszeniu przez mrówki”. W ciągu kilku minut skóra całego ciała ulega zaczerwienieniu, pojawiają się liczne wypukłe zmiany rumieniowe, obrzęk twarzy i wyraźny świsł wydechowy.*

Anafilaksja jest nagłą i potencjalnie śmiertelną reakcją na alergen. W niniejszym artykule, adresowanym do praktykujących pediatrów, przedstawiono najważniejsze informacje na temat anafilaksji. Szczegółowe zalecenia dotyczące rozpoznawania, postępowania doraźnego i leczenia anafilaksji zostały opracowane i opublikowane przez American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology oraz przez European Academy of Allergology and Clinical Immunology.<sup>1,2</sup>

## Epidemiologia

Termin anafilaksja, utworzony z połączenia greckiego przedrostka „a” (przeciwieństwo) ze słowem „phylaxis” (ochrona), wprowadzili w 1902 roku Portier i Richet. W swoich oryginalnych doświadczeniach zaobserwowali, że ponowne wprowadzenie jadu parzydełkowca (morski jamochłon) do organizmu psa, który dobrze tolerował podanie pierwszej dawki tej substancji, wywoływało nadspodziewanie ciężkie objawy: świąd, wymioty, biegunkę i zgon. W ciągu minionych 100 lat zidentyfikowano wiele czynników wywołujących anafilaksję u dzieci. Najczęściej są to produkty spożywcze, leki i jad owadów. W ostatnim dwudziestoleciu przypadki anafilaksji rejestruje się coraz częściej i w związku z tym coraz częściej również wydawane są recepty na adrenalinę. Szacuje się, że zagrażająca życiu anafilaksja występuje z częstością 5-15 przypadków na 100 000 osób, jednak większość specjalistów uważa, że wiele przypadków anafilaksji pozostaje nierozpoznanych i nie są one prawidłowo leczone.

## Patogeneza i kryteria kliniczne

Każde dziecko, u którego podejrzewa się lub które przeżyło epizod anafilaksji, wymaga pełnej diagnostyki umożliwiającej identyfikację czynników, które ją wywołały. Objawy anafilaksji pojawiają się w ciągu kilku minut, zwykle nie później niż po jednej do dwóch godzin od kontaktu z alergenem. Opisano pojedyncze przypadki reakcji opóźnionej, występującej po ponad 2 h od kontaktu z alergenem. Najczęściej występujące objawy to zmiany skórne (świąd, zaczerwienienie, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy), występujące u 80-90% dzieci. Chociaż nie ma powszechnie akceptowanej definicji anafilaksji, to w 2006 roku opublikowano kryteria jej rozpoznawania (tab. 1). Najlepiej poznane mechanizmy anafilaksji to: 1) krzyżowe wiązanie receptorów o wysokim powinowactwie dla immunoglobulin (Ig) klasy E (FcεR1), zlokalizowanych na powierzchni komórek tucznych i granu-

### Skróty:

AAE	– nabyty obrzęk naczynioruchowy
ACAAI	– American College of Allergy, Asthma, and Immunology
ASST	– śródskórny test z surowicą autologiczną
C1INH	– inhibitor C1 esterazy
CU	– pokrzywka przewlekła
EIA	– anafilaksja powysiłkowa
FcεR1	– receptor IgE o dużej swoistości obecny na komórkach tucznych, bazofofilach, makrofagach i komórkach dendrytycznych
FDEIA	– anafilaksja powysyłkowa związana ze spożyciem pokarmu
HAE	– dziedziczny (wrodzony) obrzęk naczynioruchowy
Ig	– immunoglobulina
OAS	– zespół alergii jamy ustnej
SCIT	– immunoterapia podskórna
SLIT	– immunoterapia podjęzykowa

TABELA 1. Kryteria kliniczne rozpoznawania anafilaksji

Rozpoznanie anafilaksji jest bardzo prawdopodobne, jeśli spełnione jest jedno z trzech poniższych kryteriów:

1. Objawy wystąpiły nagle (minuty do kilku godzin), obejmują tylko skórę albo tylko błony śluzowe, lub zarówno skórę, jak i błony śluzowe (np. uogólniona pokrzywka, świąd lub zaczerwienienie, obrzęk warg-języka-języczka) i występuje co najmniej jeden z poniższych objawów:
  - a. Niewydolność oddechowa (np. duszność, świsty/skurcz oskrzeli, świst krtańowy, zmniejszony szczytowy przepływ wydechowy [PEF], hipoksemia)
  - b. Obniżone ciśnienie tętnicze lub związane z hipotensją objawy narządowe (np. hipotonia [zapaść], omdlenie, nietrzymanie moczu/stolca)
2. Wkrótce po ekspozycji na potencjalny alergen (w ciągu minut do kilku godzin) stwierdzono dwa lub więcej spośród poniższych objawów:
  - a. Zmiany obejmujące skórę lub błony śluzowe (np. uogólniona pokrzywka, swędzący rumień na twarzy, obrzęk warg-języka-języczka)
  - b. Niewydolność oddechowa (np. duszność, świsty/skurcz oskrzeli, świst krtańowy, zmniejszony PEF, hipoksemia)
  - c. Obniżone ciśnienie tętnicze lub objawy hipotensji (np. hipotonia [zapaść], omdlenie, nietrzymanie moczu/stolca)
  - d. Przetrwale objawy żołądkowo-jelitowe (np. kurczowe bóle brzucha, wymioty)
3. Obniżone ciśnienie tętnicze po ekspozycji na znany, szkodliwy dla chorego alergen (pojawiające się w ciągu minut do kilku godzin):
  - a. Niemowlęta i dzieci: niskie skurczowe ciśnienie tętnicze (w zależności od wieku) lub obniżenie ciśnienia tętniczego o ponad 30%\*
  - b. Dorośli: ciśnienie skurczowe poniżej 90 mm Hg lub obniżenie ciśnienia skurczowego o więcej niż 30% w stosunku do wyjściowego

\*U dzieci definicja niskiego ciśnienia skurczowego jest następująca: poniżej 70 mm Hg u dzieci w wieku od 1 miesiąca do 1 roku, poniżej (70 mm Hg + [2 x wiek]) u dzieci w wieku od 1 roku do 10 lat, poniżej 90 mm Hg u dzieci w wieku od 11 do 17 lat. Przedrukowano za zgodą Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. 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.

locytów zasadochłonnych, po ich połączeniu z IgE oraz 2) IgE-niezależna, bezpośrednia aktywacja komórek tucznych (np. przez opiaty, środki cieniujące stosowane w radiologii, wankomycynę).

W przypadku podejrzenia anafilaksji najważniejsze jest ustalenie rozpoznania oraz ewentualne skierowanie pacjenta do immunologa-alerologa przeszkolonego i doświadczonego w interpretacji wyników badań laboratoryjnych, identyfikacji i badaniu alergenów, poradnictwie w zakresie unikania alergenów i omawianiu zalet i wad różnych metod leczenia.

### Najczęstsze przyczyny anafilaksji u dzieci

**Żywność.** Anafilaksję może wywołać niemal każdy produkt spożywczy, jednak u dzieci 90% reakcji alergicznych na produkty spożywcze wywołanych jest przez jeden z sześciu alergenów: mleko, jaja, soję, pszenicę, orzeszki ziemne oraz ryby. W Stanach Zjednoczonych przyczyną większości zgonów w przebiegu anafilaksji wywołanej przez alergeny pokarmowe są orzechy (ziemne lub rosnące na drzewach). Obraz kliniczny IgE-zależnej alergii pokarmowej może być różny, od alergii skórnej i zespołu alergii jamy ustnej (oral allergy syndrome, OAS) aż po anafilaksję. U około 30-40% chorych na atopowe zapalenie skóry alergeny pokarmowe zaostrzają objawy choroby. U pacjentów, u których wystąpiły objawy anafilaksji, należy rozważyć wykonanie testów skórnych lub ocenę stężenia IgE we krwi. Wybór badanych alergenów pokarmowych i interpretację wyników należy przeprowadzić bardzo starannie. Często niezbędna jest konsultacja alergologa-immunologa. OAS występuje często u chorych na alergiczny nieżyt nosa. Najczęstszymi objawami są samoograniczające reakcje miejscowe zlokalizowane w obrębie jamy ustno-gardłowej pojawiające się po kontakcie z termolabilnymi białkami pokarmowymi. Typowymi czynnikami wywołującymi są: su-

rowe owoce i warzywa, takie jak jabłka, brzoskwinie, melon kantalupa, seler naciowy, banany i ziemniaki.

**Leki.** Najczęstszą przyczyną anafilaksji wywołanej przez leki jest penicylina. Ponieważ prawdopodobieństwo rozpoznania prawdziwej IgE-zależnej alergii na penicylinę na podstawie samego wywiadu wynosi mniej niż 20%, pacjenci często kierowani są do alergologa-immunologa w celu przeprowadzenia badań dodatkowych, między innymi testów skórnych. Ujemna wartość predykcyjna skórnych testów uczuleniowych na penicylinę oceniającego reakcję natychmiastową wynosi 97-99%, ale w Stanach Zjednoczonych wystandaryzowane substancje i materiały, takie jak benzylopenicyloilopolilizyna i odczynniki dodatkowe przestały być dostępne lub nie zostały zarejestrowane przez Food and Drug Administration. Cefalosporyny mają wprawdzie ten sam pierścień  $\beta$ -laktamowy jak penicylina, ale ponieważ ryzyko wystąpienia reakcji krzyżowych u pacjentów uczulonych na penicylinę jest małe, American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Sinusitis od 2001 roku zaleca stosowanie cefalosporyn u chorych uczulonych na penicylinę pod warunkiem, że reakcja uczuleniowa na penicylinę nie przebiegała w postaci anafilaksji. W przypadku pacjentów, którzy po penicylinie przeżyli reakcję anafilaktyczną, a wymagają leczenia penicyliną lub cefalosporyną, należy skonsultować się ze specjalistą alergologiem-immunologiem, który rozważy różne możliwości terapeutyczne: rezygnację z tego rodzaju leczenia, stopniowe zwiększanie dawki antybiotyku lub odczulanie. Kolejne pozycje na liście leków wywołujących anafilaksję zajmują: antybiotyki nie- $\beta$ -laktamowe, kwas acetylosalicylowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne i chemioterapeutyki. Podejmowano próby przeprowadzania testów skórnych oceniających uczulenie na te leki, jednak możli-

wości ich wykorzystania są ograniczone ze względu na brak badań na większych grupach dzieci.

**Owady.** Owadami, które najczęściej wywołują anafilaksję, są przedstawiciele rzędu *Hymenoptera* (błonkoskrzydłe).<sup>3</sup> Największe znaczenie kliniczne mają trzy rodziny *Hymenoptera*: osowate (gatunek yellow jackets, osy i szerszenie), pszczoły (trzmiele i pszczoły miodne) oraz jadowne mrówki (czarne i czerwone). Najczęściej występująca typowa reakcja na ukąszenie owadów przebiega w postaci przemijającego, miejscowego bólu i pieczenia i nie wymaga oceny pod kątem uczulenia. Odmiernym typem reakcji na ukąszenie owadów jest nasilona reakcja miejscowa, przebiegająca ze znacznym zaczerwienieniem i obrzękiem danej okolicy osiagającym największe nasilenie po 24-48 h. Obrzęk i zaczerwienienie obejmują często całą kończynę, przekraczając granice najbliższego stawu i ustępują bez powikłań w ciągu 3-10 dni. Nasilona reakcja miejscowa wymaga tylko obserwacji i leczenia objawowego, ale bywa mylnie rozpoznawana jako zapalenie tkanki łącznej (cellulitis). Nasilone reakcje miejscowe są IgE-zależne i mają duże znaczenie kliniczne, ponieważ zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia w przyszłości, po kolejnych ukąszeniach, reakcji anafilaktycznej. Większość specjalistów uważa jednak, że ryzyko jest zbyt małe (około 5-10%), aby zalecać odczulanie lub wydawać pacjentowi receptę na strzykawkę z adrenaliną.

W sytuacji, gdy po ukąszeniu przez owada wystąpi reakcja uogólniona, kluczowe znaczenie ma wywiad. U dzieci, u których wystąpiły tylko objawy skórne (pokrzywka, obrzęk naczyńioruchowy, zaczerwienienie) i które nie przekroczyły 16 roku życia, ryzyko wystąpienia w przyszłości anafilaksji jest mniejsze (5-10%) niż u dzieci, u których wystąpiły objawy ze strony układu oddechowego, przewodu pokarmowego lub układu krążenia (20-40%). Jest ono również mniejsze niż u młodzieży (>16 roku życia), jeśli wystąpiły tylko objawy skórne (10-20%).<sup>4</sup> Pacjentów zagrożonych reakcją anafilaktyczną można odczuwać przeciwko jadowi osowatych, co znacznie poprawia rokowanie.

**Lateks.** Alergia na lateks wywołana jest uczuleniem na antygeny drzewa kauczukowego *Hevea brasiliensis*. Występuje u 75% osób z rozszczepem kręgosłupa oraz u 10-15% pracowników opieki zdrowotnej. Nie wiadomo, jaka jest przyczyna uczulenia na lateks u pacjentów z rozszczepem kręgosłupa, istotne znaczenie ma prawdopodobnie częsty kontakt we wczesnym dzieciństwie z wyrobami medycznymi zawierającymi lateks. U pacjentów uczulonych na lateks objawy występują w różnych sytuacjach, na przykład podczas zabiegów dentystrycznych lub badania ginekologicznego, stosowania lateksowych prezerwatyw, zabawy dziecinnymi balonikami i po kontakcie z innymi przedmiotami zawierającymi lateks. American Latex Allergy Association stworzyła listę dostępnych w handlu produktów alternatywnych, między innymi plastrów samoprzylepnych, okularów pływackich itp. (lista jest dostępna na stronie <http://www.latexallergyresources.org>).

**Szczepionki.** Rzadko się zdarza, aby reakcja anafilaktyczna wystąpiła po rutynowych szczepieniach. Ryzyko ocenia się na 0,65 na 1 milion dawek. Składniki szczepionek, które mogą wywołać alergię, to lateks obecny w korkach zamykających fiolki, jaja, żelatyna i neomycyna.<sup>5</sup> W przypadku wielu szczepionek w podjęciu decyzji o podaniu kolejnej dawki pacjentowi, u którego wystąpiła natychmiastowa reakcja poszczepienna, może pomóc wynik testu skórniego z konkretnym alergenem, ocena stężenia w surowicy IgE swoistych dla konkretnego składnika (np. żelatyny) lub test skórny z całą szczepionką.

**Anafilaksja w okresie okołoperacyjnym.** Reakcje anafilaktyczne w okresie okołoperacyjnym lub w trakcie operacji występują rzadko. Ich częstość ocenia się na 1 na 5000 do 1 na 25 000 operacji. Anafilaksję wywołują najczęściej: leki zwiotczające mięśnie, lateks, antybiotyki, leki znieczulające, opiaty, roztwory koloidalne i preparaty krwiopochodne.

**Wysiłek fizyczny.** Anafilaksja powysiłkowa (exercise-induced anaphylaxis, EIA) oraz anafilaksja powysiłkowa związana ze spożyciem pokarmu (food-dependent exercise-induced anaphylaxis, FDEIA) występują najczęściej u starszych nastolatków i młodych dorosłych. Obie reakcje mogą prowadzić do zgonu. Reakcja zależna od produktów spożywczych występuje tylko wtedy, gdy 2-4 h przed wysiłkiem fizycznym pacjent spożył posiłek. Ciekawe, że pacjenci, u których występuje FDEIA, nie mają problemów ani po wysiłku fizycznym niepoprzedzonym posiłkiem, ani po samych produktach spożywczych. FDEIA występuje najczęściej po spożyciu: mąki, pszenicy, selera naciowego. Objawy EIA pojawiają się u danego pacjenta za każdym razem przy wysiłku fizycznym o podobnej intensywności, dlatego aby zapobiec kolejnym epizodom, pacjenci zmniejszają natężenie wysiłku.

**Immunoterapia.** Immunoterapia podskórna (subcutaneous immunotherapy, SCIT) i podjęzykowa (sublingual immunotherapy, SLIT) polegają na podawaniu alergenu w stopniowo zwiększanej się dawce aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej. SCIT dopuszczono do stosowania u chorych na alergiczny nieżyt nosa, astmę i uczulonych na jad błonkoskrzydłych (w przypadku anafilaksji). SLIT stosowano z powodzeniem u pacjentów uczulonych na pojedynczy antygen wziewny. Większość pacjentów dobrze toleruje odczulanie, ale w trakcie SCIT może wystąpić reakcja anafilaktyczna po wstrzyknięciu alergenu. Ryzyko ocenia się na 1 na 200 do 1 na 1000 wstrzyknięć. Opisano rzadkie przypadki śmiertelnej anafilaksji (1 na 2,5 miliona wstrzyknięć). Pacjenci powinni pozostawać na terenie poradni przez 30 minut po wstrzyknięciu, ponieważ większość niepożądanych reakcji zdarza się w tym okresie.

**Anafilaksja idiopatyczna.** Anafilaksję idiopatyczną rozpoznaje się przez wykluczenie innych przyczyn, a do jej potwierdzenia niezbędne jest bardzo dokładne zebranie wywiadu.

Należy wziąć pod uwagę stany chorobowe mogące przypominać anafilaksję. Różnicowanie powinno obejmować: układową mastocytozę, reakcję wazowagalną, guz chromochłonny, ciężką astmę, globus hystericus, przedawkowanie leków, uczulenie na ryby z rodziny makrełowatych, zespół rakowiaka.

### Leczenie

Warunkiem skutecznego leczenia anafilaksji jest rozpoznanie jej objawów. Ponieważ u większości dzieci (80-90%) pierwszym objawem są zmiany skórne, zarówno rodzice, jak i lekarze często podają leki przeciwhistaminowe i obserwują dziecko. Przegląd bazy Cochrane nie potwierdza jednak zasadności stosowania antagonistów receptora histaminowego  $H_1$  w przypadku anafilaksji.<sup>6</sup> Wchłanianie leków przeciwhistaminowych może być opóźnione, jeśli więc po ich podaniu stan chorego się poprawia, to jest to prawdopodobnie samoistne ustępowanie objawów lub uruchomienie endogennych mechanizmów kompensacyjnych. Jeśli epizod przebiega jak reakcja anafilaktyczna, należy niezwłocznie jako lek pierwszego rzutu podać adrenalinę. Nie istnieją bezwzględne przeciwwskazania do podania dziecku adrenaliny.

Adrenalinę można podać podskórnie, domięśniowo, dożylnie lub dotchawczo. W większości przypadków reakcja anafilaktyczna występuje w szkole, w domu lub w poradni, wtedy najlepiej wstrzyknąć adrenalinę domięśniowo, w bocznej powierzchni uda. Zalecana dawka to 0,01 mg/kg, maksymalna dawka początkowa wynosi 0,50 mg.

Ponieważ pacjenci z rozpoznaną anafilaksją powinni zawsze mieć przy sobie strzykawkę z adrenaliną, lekarz musi zdecydować, jaką dawkę leku wypisać na receptę, 0,15 czy 0,30 mg. Podjęcie decyzji jest tylko pozornie łatwe (dzieci z masą ciała poniżej 30 kg – dawka dziecięca, powyżej 30 kg – dawka dla dorosłych). Trzeba jednak zauważyć, że korzystając ze strzykawki zawierającej 0,15 mg, dzieci z masą ciała poniżej 10 kg otrzymają zbyt dużą, a z masą 20-29 kg zbyt małą dawkę adrenaliny. Równocześnie nie zaleca się, aby opiekunowie korzystali z ampułki z adrenaliną i strzykawki i podawali dzieciom samodzielnie odmierzoną dawkę leku. Po podaniu adrenaliny chory powinien zgłosić się na oddział pomocy doraźnej, ponieważ w ciężkich przypadkach może wymagać podania tlenu i płynów lub adrenaliny dożylnie. Objawy anafilaksji ustępują zwykle po podaniu jednej dawki adrenaliny, ale 10-20% dzieci wymaga podania drugiej dawki leku. Często chcąc zapobiec późnej lub dwufazowej reakcji anafilaktycznej, podaje się dzieciom glikokortykosteroidy, ale skuteczność takiego postępowania jest różna. Opiekunowie powinni wiedzieć, że nawet u 20% chorych po 4-24 h może wystąpić późna reakcja anafilaktyczna.

Kolejne często zadawane pytanie brzmi: „Ile strzykawkę z adrenaliną powinno posiadać dziecko?” Dzieci powinny mieć po jednej strzykawce w każdym miejscu, w którym często przebywają (np. w szkole lub w przedszkolu oraz

w domu). Posiadanie dwóch strzykawkę w każdym miejscu jest motywowane możliwością omyłkowego wystrzyknięcia zawartości „w powietrze”, lokalizacją obiektu (daleko od skupisk ludzkich), zapewnieniem komfortu rodzicom oraz obawami, że pojedyncza dawka nie będzie skuteczna (np. w przypadku dzieci z masą ciała >45 kg lub leczonych  $\beta$ -adrenolitykami).

### Szkolenie i ćwiczenia praktyczne

American College of Allergy, Asthma, and Immunology (ACAAI) i American College of Emergency Physicians uzgodniły wspólne stanowisko dotyczące postępowania w anafilaksji. System SAFE obejmuje: poszukiwanie pomocy (seeking), identyfikację i unikanie alergenu (allergen), obserwację na oddziale pomocy doraźnej (follow-up) oraz podanie adrenaliny (epinephrine).<sup>7</sup> W najważniejszej publikacji na temat śmiertelnych i prawie śmiertelnych reakcji anafilaktycznych, które wystąpiły po spożyciu orzechów, stwierdzono, że w większości przypadków, mimo że pacjenci wiedzieli, na jaki produkt są uczuleni, doszło do przypadkowego jego spożycia.<sup>8</sup> Dzieci chorujące na alergię, zwłaszcza uczulone na pokarmy, oraz ich rodziny muszą pamiętać, aby unikać niebezpiecznych alergenów. Alergolog-immunolog pomoże zidentyfikować objawy, wybrać odpowiednie testy skórne i inne badania dodatkowe oraz zapewni dziecku stałą opiekę specjalistyczną. Wypisując receptę na adrenalinę, należy nauczyć pacjenta: 1) w jakich sytuacjach podawać adrenalinę, 2) w jaki sposób ją wstrzykiwać (np. zidentyfikować końcówkę specjalnej strzykawki podającą lek, usunąć zabezpieczenia, wykonać wstrzyknięcie w mięśnie bocznej powierzchni uda i czekać 10 sekund od momentu rozpoczęcia podawania leku), 3) jak postępować po wstrzyknięciu adrenaliny.

Lekarze i pielęgniarki powinni być pewni, że chorzy będą umieli prawidłowo podać adrenalinę. W trakcie szkolenia można się posługiwać szkoleniową strzykawką. Przeprowadzenie szkolenia należy odnotować w dokumentacji medycznej chorego. Ostatecznie, strzykawka z adrenaliną powinna być przechowywana w temperaturze pokojowej (nie należy jej stale wozić w samochodzie, ani przechowywać w lodówce). Należy zwracać uwagę na termin przydatności do użycia (zwykle upływa po 1-2 latach) oraz barwę roztworu (czy nie zmieniła się z przezroczystej na brązową). Ogólnoświatowym źródłem informacji jest Food Allergy and Anaphylaxis Network ([www.foodallergy.org](http://www.foodallergy.org)).

### Podsumowanie i rokowanie

Anafilaksja jest stanem zagrożenia życia, który występuje najczęściej po spożyciu pewnych produktów spożywczych, przyjęciu niektórych leków i ukąszeniach owadów. Akronim SAFE przypomina podstawowe zasady postępowania w anafilaksji, kładąc szczególny nacisk na objawy kliniczne i zalecenia dotyczące stosowania adrenaliny. W jednym z badań, w którym analizowano przypadki śmiertelnej i niemal śmiertelnej reakcji anafilaktycznej, zaobserwowano, że dzie-



ci, które przeżyły, otrzymały adrenalinę w ciągu pierwszych 5 minut od wystąpienia poważnych objawów klinicznych.<sup>8</sup> Na zakończenie należy zwrócić uwagę, że anafilaksję trzeba uwzględniać w diagnostyce różnicowej nagłych i niespodziewanych zgonów dzieci (np. zasłabnięcie na boisku). Pośmiertna ocena stężeń tryptazy i chymazy może pomóc zidentyfikować przyczynę zgonu.

## Pokrzywka

*Dwunastoletnia dziewczynka zgłosiła się do lekarza z powodu uporczywie nawracających w ciągu ostatnich 4 miesięcy zmian obrzękowych zlokalizowanych na tułowiu i kończynach. Zmiany znikają zwykle w ciągu godziny, ale pojawiały się nawet kilkakrotnie tego samego dnia i tylko w niewielkim stopniu ustępowały po podaniu difenhydraminy. W trakcie trzech epizodów wystąpił również obrzęk warg i twarzy. Wywiad rodzinny w kierunku pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego (obrzęku Quinckego) jest ujemny. Rodzice są bardzo zaniepokojeni, ponieważ nie wiedzą, co jest przyczyną występujących u ich córki doległości.*

Jak wspomniano wcześniej, pokrzywka może być objawem anafilaksji. U 25% ludzi co najmniej raz w życiu zdarza się epizod pokrzywki, który zwykle nie wiąże się z żadnymi poważniejszymi objawami ogólnoustrojowymi. Ponieważ rodziców często dręczy pytanie o to, co wywołuje pokrzywkę u ich dziecka, istotna jest znajomość potencjalnych przyczyn, dostępnych badań diagnostycznych i ich ograniczeń oraz możliwości leczenia.

## Definicja

Najnowsze zalecenia dotyczące pokrzywki, opublikowane przez europejski panel ekspertów, rozpoczynają się od trzech bardzo ważnych pytań, które należy zadać pacjentowi z pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym (lub jego rodzicom):<sup>10</sup>

1. Czy objawy kliniczne są typowe dla pokrzywki? Zmiany skórne mogą być płaskie lub wypukłe, swędzące lub piekące, skóra wokół zaczerwieniona. Pokrzywka może nawracać wielokrotnie w ciągu dnia, codziennie lub w nieregularnych odstępach. Zmiany ustępują zwykle w ciągu 24 h. W przypadku zmian utrzymujących się ponad 24 h, pozostawiających ślad lub przebarwienia, należy rozważyć biopsję skóry, aby wykluczyć pokrzywkowe zapalenie naczyń.
2. Czy występuje obrzęk naczynioruchowy? Jeśli tak, to czy towarzyszy pokrzywce? U pacjentów, u których występuje tylko obrzęk naczynioruchowy, należy ocenić, czy jest on dziedziczny, czy nabyty. Obrzęk naczynioruchowy występuje u około 50% pacjentów z pokrzywką alergiczną. Występuje rzadziej niż pokrzywka, ale zwykle współistnieje z pokrzywką. Często pojawia się nagle, charakteryzuje obrzękiem skóry właściwej, najczęściej okolicy twarzy, oraz obrzękiem błon śluzowych (np. warg, języka i gardła). Obrzęk naczynioruchowy zazwyczaj ustępuje w ciągu 1-3 dni.

## TABELA 2. Klasyfikacja pokrzywek

### Pokrzywka samoistna

- Pokrzywka ostra
- Przewlekła pokrzywka idiopatyczna
- Przewlekła pokrzywka autoimmunologiczna

### Pokrzywka fizykalna

- Dermatografizm
- Wywołana zimnem lub ciepłem
- Opóźniona wywołana uciskiem
- Cholinergiczna
- Kontaktowa
- Wywołana nasłonecznieniem

3. Czy pokrzywka utrzymywała się dłużej niż 6 tygodni? Pokrzywka trwająca ponad 6 tygodni nazywana jest przewlekłą i wymaga odrębnego podejścia. Większość przypadków przewlekłej pokrzywki zaliczana jest do jednej z trzech grup: idiopatycznej, autoimmunologicznej, fizykalnej (tab. 2).

## Pokrzywka ostra

U pacjentów, u których objawy trwają krócej niż 6 tygodni, rozpoznaje się pokrzywkę ostrą. Dokładnie zebrany wywiad często ujawnia nieswoiste objawy: niedawno występującą gorączkę, ból gardła, objawy dyzuryczne lub kontakt z osobą chorą na chorobę zakaźną. Niemal 60% przypadków ostrej pokrzywki jest prawdopodobnie związanych z zakażeniem, zwykle wirusowym. Chory wymaga wtedy jedynie wyjaśnienia charakteru doległości i leczenia objawowego.

## Przewlekła pokrzywka

Dokładna częstość występowania przewlekłej pokrzywki nie jest znana, ale na pewno dotyczy mniej niż 1% osób w każdym wieku. Pacjenci i ich opiekunowie niezmiennie proszą przede wszystkim o wykonanie badań w kierunku alergii pokarmowej. U dziecka bez charakterystycznego wywiadu osobniczego wykonanie testów skórnych lub oznaczenie IgE swoistych dla alergenów pokarmowych może prowadzić do błędnych wniosków. Na przykład pokrzywka występuje w dni, kiedy dieta chorego odbiega od typowej (tzn. zjada zupełnie inne niż zwykle produkty spożywcze) oraz w godzinach czuwania (nie snu) po ostatnim posiłku, co odbiega od typowej reakcji IgE-zależnej. Z tego powodu u dzieci z przewlekłą pokrzywką nie zaleca się wykonywania badań oceniających stężenie IgE swoistych dla alergenów pokarmowych i wziewnych. W części badań wykazano, że polepszacze smaku, sztuczne barwniki i inne dodatki do żywności (np. tartrazyna, glutamian sodu, benzoosan sodu, metadwusiarczyn sodu) są substancjami wywołującymi IgE-niezależną reakcję pseudoalergiczną, będącą podłożem 1-2% przypadków przewlekłej pokrzywki. Większość obserwacji prowadzono



RYCINA 1. Dodatni wynik śródskórnego testu z surowicą autologiczną (ASST). Śródskórnio podano dwie substancje: ludzką albuminę jako czynnik kontrolny (-) i surowicę chorego (S). W miejscu ASST (S) widoczny bąbel o średnicy 8 mm, w miejscu podania płynu kontrolnego (-) nie ma bąbla (0 mm).



RYCINA 2. Osiemnastoletni chory z występującymi codziennie objawami dermatografizmu. Po delikatnym zadrapaniu skóry w ciągu 1-2 minut pojawia się typowy bąbel z towarzyszącym wokół zaczerwienieniem.

u dorosłych i praktycznie nie udało się w nich wykazać powtarzalności objawów w kontrolowanych placebo badaniach z podwójnie ślełą próbą.

W ostatnich latach wykazano, że 30-50% przypadków przewlekłej pokrzywki zarówno u dzieci, jak i u dorosłych ma podłoże autoimmunologiczne. Mechanizm patogenezyczny tych zaburzeń obejmuje krążące autoprzeciwciała skierowane przeciwko receptorowi IgE (FcεR1) o dużym powinowactwie zlokalizowanemu na komórkach tucznych i granulocytach zasadochłonnych. Połączenie z przeciwciałami prowadzi do krzyżowego wiązania receptorów, degranulacji i uwalniania mediatorów. W tej grupie pacjentów przydatnym badaniem diagnostycznym jest test skórny z su-

rowicą autologiczną (autologous serum skin test, ASST). Pojawienie się w ciągu 20-30 minut bąbla (mierzonego wraz z zaczerwienieniem wokół) o średnicy większej co najmniej o 1,5 mm od bąbla w miejscu podania płynu kontrolnego oznacza dodatni wynik ASST (ryc. 1).

### Pokrzywka fizykalna

Najczęstszą postacią pokrzywki fizykalnej, występującą u 5% populacji, jest dermatografizm. Dermatografizm może współistnieć z pokrzywką przewlekłą. U pacjentów, którzy skarżą się na świąd i w miejscach, które drapią, pojawia się uwypuklona, czerwona wysypka, rozpoznaje się dermatografizm objawowy (ryc. 2).

Inne rodzaje pokrzywki fizykalnej występują w szczególnych sytuacjach. Pokrzywka wywołana ciepłem pojawia się po bezpośrednim kontakcie z gorącymi przedmiotami i ma etiologię odmienną od cholinergiczną, która pojawia się po krótkotrwałym wzroście wewnętrznej temperatury ciała, np. po wysiłku fizycznym, kąpeli w wannie, spoceniu się. Pokrzywka wywołana zimnem pojawia się po kontakcie skóry z zimnym powietrzem lub zimną wodą. Zdarzają się zgony osób cierpiących na pokrzywkę wywołaną zimnem pływających w zimnej wodzie. Pokrzywka wywołana zimnem może być sporadycznie objawem krieglobulinemii, kiły lub białaczki.

Opóźniona pokrzywka wywołana uciskiem objawia się bolesnym obrzękiem pojawiającym się 4-8 h po zadziałaniu znacznego ciśnienia. W takich przypadkach pomaga unikanie czynników ryzyka (np. noszenia ciężkich plecaków, długotrwałego marszu). Większość pacjentów słabo reaguje na leki przeciwhistaminowe. Pokrzywka kontaktowa to najczęściej IgE-zależna, zlokalizowana reakcja na swoisty czynnik: żywność, alergen wziewny (np. tarzanie się w trawie), alergen zwierzęcy lub kosmetyk. Rzadko spotykana jest pokrzywka wywołana nasłonecznieniem. Dzieli się ją na sześć podtypów w zależności od mechanizmu patogenetycznego i długości fal świetlnych, które ją wywołały.

### Badania laboratoryjne

Najważniejszymi elementami diagnostyki są, jak wspomniano wcześniej, wywiad i badanie przedmiotowe. Zgodnie z praktycznymi zaleceniami ACAAI w diagnostyce ostrej i przewlekłej pokrzywki należy ograniczyć badania dodatkowe do: pełnej morfologii krwi, OB, prób wątrobowych i badania ogólnego moczu.<sup>11</sup> Badania dodatkowe należy wykonać wtedy, gdy pełen wywiad osobniczy, objawy i badanie przedmiotowe nie wskazują na konkretny czynnik etiologiczny oraz gdy mimo zidentyfikowania podłoża pokrzywki objawy utrzymują się dłużej niż 6 tygodni.

W przypadku przewlekłej pokrzywki należy dodatkowo przeprowadzić ocenę tarczycy: oznaczyć hormon tyreotropowy (TSH) i przeciwciała przeciwko peroksydazie (anty-TPO). W jednym z badań, którym objęto 187 dzieci z przewlekłą pokrzywką w wieku od 4 miesięcy do 7 lat, u 8 (4,2%) stwierdzono dodatnie miano przeciwciał prze-

ciwartarczycowych.<sup>12</sup> Interesujące, że pacjenci z przewlekłą pokrzywką, u których wykryto przeciwciała przeciwtarczycowe, pozostają klinicznie w stanie eutyreozy i stężenie TSH jest u nich prawidłowe. Chociaż lekami pierwszego rzutu są przeciwhistaminowe, to jednak w kilku badaniach prowadzonych w małych grupach pacjentów wykazano, że niewielkie dawki tyroksyny powodują ustąpienie przewlekłej pokrzywki.

Inne testy laboratoryjne, które należałoby wykonać, to badania serologiczne w kierunku zakażenia wirusami zapalenia wątroby typu B i C, IgG swoiste dla *Helicobacter pylori* oraz badania serologiczne w kierunku zakażenia *Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydia trachomatis*. U pacjentów z przewlekłą pokrzywką należy rozważyć wykonanie ASST. To badanie wykonują zwykle alergolog-immunolog lub dermatolog, którzy dysponują materiałami niezbędnymi do wykonywania testów śródskórnych. Ze względu na niepokój rodziców oraz z obawy przed roszczeniami prawnymi lekarze często (niepotrzebnie) wykonują u pacjentów z przewlekłą pokrzywką liczne badania mające wykluczyć chorobę nowotworową. Jeśli nie występują istotne klinicznie objawy (np. chudnięcie, powiększenie węzłów chłonnych, niedokrwistość, ból brzucha), lekarze opieki podstawowej nie powinni rozszerzać panelu badań dodatkowych, ponieważ są one nieuzasadnione i nie pomogą w ustaleniu rozpoznania. Coraz szerszą akceptację zyskują testy służące do oznaczania *in vitro* przeciwciał FcεR1 IgG oraz oceniające uwalnianie histaminy przez granulocyty zasadochłonne.

## Leczenie

Celem leczenia pokrzywki jest zablokowanie mediatorów komórek tucznych i granulocytów zasadochłonnych (histaminy i tryptazy) oraz modulacja zapalnych, komórkowych i immunologicznych mechanizmów pokrzywki. Najczęściej w leczeniu pokrzywki stosowane są leki przeciwhistaminowe.

Czas, po jakim ocenia się skuteczność terapii, zależy od częstości występowania dolegliwości. Chorego, u którego objawy występują codziennie, należy ocenić w ciągu 7-14 dni. Z kolei ocena skuteczności leczenia u chorych z objawami występującymi tylko kilka razy w miesiącu wymaga 2-3 miesięcznej obserwacji.

Lekami pierwszego rzutu są antagoniści receptora histaminowego H<sub>1</sub> drugiej generacji. Ta grupa leków ma przewagę nad starszymi preparatami, ponieważ rzadziej powodują one objawy niepożądane i stosuje się je w jednej lub dwóch dawkach na dobę. Jeśli typowa dawka jest niewystarczająca, większość specjalistów zaleca jej nawet czterokrotne zwiększenie. Poza terfenadyną i astemizolem, wycofanymi ze sprzedaży w Stanach Zjednoczonych, pozostałe leki z grupy antagonistów receptora H<sub>1</sub> drugiej generacji podawane w czterokrotnie zwiększonej dawce są bardzo dobrze tolerowane. Skuteczność poszczególnych leków z tej grupy może być u tego samego chorego różna, dlatego brak działania terapeutycznego

po zastosowaniu jednego nie wyklucza skuteczności innego leku.

Poza codziennie stosowanym lekiem z grupy antagonistów receptora H<sub>1</sub> drugiej generacji chorzy powinni być dodatkowo zaopatrzeni w lek z grupy antagonistów receptora H<sub>1</sub> pierwszej generacji (np. difenhydraminę, hydroksyzynę), który umożliwi przerwanie objawów „przebijających”. Nie zaleca się przyjmowania uspokajających leków przeciwhistaminowych codziennie, ponieważ pogarszają one zdolność uczenia, ale w ciężkich przypadkach są konieczne. Inne leki i metody terapii, które nie zostały zarejestrowane do stosowania w pokrzywce przewlekłej, ale w badaniach klinicznych okazały się skuteczne, to antagoniści receptora histaminowego H<sub>2</sub>, antagoniści receptora leukotrienowego, tyroksyna, plazmafereza, immunoglobuliny podawane dożylnie, cyklosporyna, kolchicyna, dapson, sulfasalazyna, omalizumab i glikokortykosteroidy. Rzadko się zdarza, aby w przypadku ostrej lub przewlekłej pokrzywki konieczne było podanie glikokortykosteroidów. Ze względu na ogólnoustrojowe działania niepożądane należy unikać ich długotrwałego stosowania.

## Podsumowanie i rokowanie

Ponieważ większość przypadków stanowi pokrzywka ostra, objawy ustępują w ciągu kilku dni lub tygodni. Rokowanie pogarsza się wtedy, gdy pokrzywka przechodzi w postać przewlekłą, a średni czas do jej ustąpienia wynosi wtedy 12-36 miesięcy. U pacjentów, u których objawy są bardziej nasilone, współistnieje obrzęk naczynioruchowy lub wykrywa się przeciwciała przeciwko receptorowi FcεR1, dolegliwości utrzymują się zwykle dłużej. Wyniki oceny jakości życia chorych na przewlekłą pokrzywkę wskazują, że liczba punktów, którą przyznają oni swoim objawom, jest podobna jak w przypadku przewlekłej depresji. Bardzo ważna jest edukacja i poradnictwo pomagające zrozumieć i zaakceptować przewlekłą pokrzywkę. Decydując o dawce leków przeciwhistaminowych o działaniu uspokajającym i bez tego działania, należy brać pod uwagę zarówno potencjalne korzyści, jak i ujemny wpływ działania uspokajającego. International Chronic Urticaria Society mimo że nie jest wymieniane w oficjalnych dokumentach zespołów eksperckich i zaleceniach klinicznych, jest dla pacjentów źródłem niezbędnej wiedzy i podaje adresy stron internetowych przydatnych osobom cierpiącym na przewlekłą pokrzywkę. (<http://www.urticaria.thunderworksinc.com>).

## Obrzęk naczynioruchowy

*Dziewiętnastolatek zgłosił się do lekarza z powodu wielokrotnie nawracających w ciągu ostatnich 12 miesięcy epizodów obrzęku warg i twarzy. Zaprzecza występowaniu pokrzywki, nie przyjmuje żadnych leków. Z wywiadu wiadomo, że po meczach (futbol amerykański), jeśli grał w ataku, często zauważał obrzęk dłoni i łokci, który wiązał z urazami. W ostatnim okresie cierpi również na bóle brzucha.*



Obrzęk naczynioruchowy obejmuje przemijający obrzęk skóry właściwej lub tkanki podskórnej. Jak wcześniej wspomniano, obrzęk naczynioruchowy może być objawem towarzyszącym anafilaksji lub pokrzywce. W przypadku chorych, u których obrzęk naczynioruchowy występuje jako objaw izolowany, w diagnostyce różnicowej należy uwzględnić obrzęk naczynioruchowy wrodzony i nabyty, idiopatyczny (najczęściej występujący), wywołany przez inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę oraz zespół Gleicha.

Wrodzony (dziedziczny) obrzęk naczynioruchowy (hereditary angioedema, HAE) występuje rzadko. Częstość jego występowania ocenia się na 1 na 10 000 do 1 na 50 000. Obecnie wyróżnia się trzy typy wrodzonego obrzęku naczynioruchowego. U 80-85% chorych występuje obrzęk naczynioruchowy typu 1. Wszystkie trzy typy przebiegają w postaci nawracających epizodów obrzęku, bólu brzucha i upośledzenia drożności dróg oddechowych. Nawet u 25% chorych epizod obrzęku skóry poprzedza drobnoplamista, nieswędząca wysypka. Typ 1 spowodowany jest zmniejszeniem stężenia inhibitora C1 esteraazy (C1INH), a typ 2 jego obniżoną aktywnością. Niedobór lub osłabienie aktywności C1INH powoduje, że kaskada dopełniacza nie może zostać zahamowana, co prowadzi do niedoboru składowej C4, której oznaczenie jest przesiewowym badaniem diagnostycznym. Typ 3 HAE występuje tylko u kobiet. W tych przypadkach stężenie C1INH i składowej C4 jest prawidłowe.

U dzieci nabyty obrzęk naczynioruchowy (acquired angioedema, AAE) występuje rzadziej niż HAE. AAE typu 1 związany jest z chorobami limfoproliferacyjnymi. Dla AAE typu 2 charakterystyczne jest występowanie autoprzeciwciał hamujących aktywność C1INH. U chorych z AAE typu 1 i 2 stężenie składowej C4 dopełniacza jest obniżone. U chorych z nawracającym obrzękiem naczynioruchowym i eozynofilią, u których nie występują inne objawy narządowe, rozpoznaje się zespół Gleicha.

## Leczenie

Chorzy na HAE i AAE są zagrożeni zgonem w przebiegu obrzęku krtani. Największe ryzyko związane jest z zabiegami chirurgicznymi i stomatologicznymi. Po okresie dojrzewania zaleca się profilaktykę z zastosowaniem pochodnych androgenów, które w większości przypadków zapobiegają atakom. W Europie dostępny jest koncentrat oczyszczonego inhibitora C1 w postaci wlewu dożylnego. Można go stosować w leczeniu ostrego obrzęku naczynioruchowego lub profilaktycznie – przed zabiegami chirurgicznymi. Wyniki prowadzonych w Stanach Zjednoczonych badań z zastosowaniem C1INH są również obiecujące. Stwierdzono ponadto, że świeżo mrożone osocze, które wydawało się nasilać obrzęk naczynioruchowy, pozwala bezpiecznie zapobiegać zaostrzeniom HAE i leczyć jego ostre epizody. Chociaż w zaostrzeniach HAE stosuje się leki przeciwhistaminowe, glikokortykosteroidy i adrenaliny, to jednak nie wykazano, aby wpływały one na przebieg kliniczny choroby.

## Podsumowanie

Dzięki wprowadzeniu do leczenia C1INH w postaci dożylniej oraz rozwojowi nowych metod terapii obecnie udaje się skutecznie kontrolować objawy obrzęku naczynioruchowego. Przed zakończeniem okresu dojrzewania nie zaleca się stosowania pochodnych androgenów, a C1INH nadal czeka na rejestrację w Stanach Zjednoczonych. W ustaleniu przyczyny i klasyfikacji obrzęku naczynioruchowego u danego chorego może pomóc alergolog-immunolog. Chorzy na HAE i AAE mogą uzyskać wiele praktycznych informacji na stronie internetowej United States Hereditary Angioedema Association ([www.hereditaryangioedema.com](http://www.hereditaryangioedema.com)).

Artykuł ukazał się oryginalnie w *Pediatrics in Review*, Vol. 29, No. 8, August 2008, p. 255: Anaphylaxis, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręcą (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

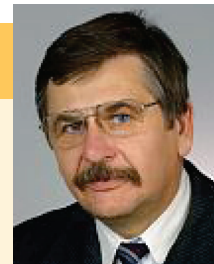
## Piśmiennictwo

1. Joint Task Force on Practice Parameters: American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology and American College of Allergy, Asthma, and Immunology and Joint Council of Allergy, Asthma, and Immunology. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(3 suppl 2): S483–S523
2. Muraro A, Roberts G, Clark A, et al. EAACI Task Force on Anaphylaxis in Children. The management of anaphylaxis in childhood. Position paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy.* 2007;62:857–871
3. Golden DB. Insect sting anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2007;27:261–272
4. Moffitt JE, Golden DBK, Reisman RE, et al. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:869–886
5. Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, et al. Vaccine Safety Datalink Team. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics.* 2003;112:815–820
6. Sheikh A, ten Broek V, Brown SGA, Simons FER. H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy.* 2007;62:830–837
7. Lieberman P, Decker W, Camargo CA Jr, O'Connor R, Oppenheimer J, Simons FE. SAFE: a multidisciplinary approach to anaphylaxis education in the emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;98:519–523
8. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med.* 1992;327:380–384
9. Greenberger PA, Rotskoff BD, Lifshultz B. Fatal anaphylaxis: post-mortem findings and associated comorbid diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;98:252–257
10. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, et al. EAACI/GA2LEN/EDF. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy.* 2006;61:316–320
11. Joint Task Force on Practice Parameters. The diagnosis and management of urticaria: a practice parameter. Part I: acute urticaria/angioedema. Part II: chronic urticaria/angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;85:521–544
12. Levy Y, Segal N, Weintrob N, Danon YL. Chronic urticaria: association with thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child.* 2003;88:517–519



## Komentarz

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Boznański,  
Klinika Pediatrii, Alergologii i Kardiologii AM we Wrocławiu



Jak słusznie zaznaczono we wstępie artykułu, anafilaksja jest zawsze nagłym i zazwyczaj potencjalnie obciążonym dużym ryzykiem zgonu stanem klinicznym. Ten problem nabiera szczególnej wagi wśród najmłodszych dzieci. Każdy wstrząs anafilaktyczny (bez względu na czas narastania pierwszych objawów) niesie bowiem ze sobą ogromny ładunek stresu i niepokoju ze strony rodziców czy opiekunów. Może to być przyczyną wielu zbędnych decyzji i procedur, które w rezultacie mogą opóźnić rozpoczęcie właściwej akcji ratunkowej. Stan nadmiernego napięcia ze strony rodziców udziela się również choremu dziecku i może utrudniać dalsze postępowanie. W pierwszym etapie postępowania niezwykle ważne jest uzyskanie jak najdokładniejszych informacji dotyczących przyczyn rozwijającego się wstrząsu (przeszłości chorobowej, stosowanego szczepienia, ukąszenia przez owady, stosowanych leków). Jak autor artykułu kilkakrotnie podkreśla, szczególną rolę w powstaniu objawów anafilaksji u dzieci odgrywają alergeny pokarmowe. Skutki niepożądanego działania tych alergenów mogą być związane z każdą z czterech reakcji Gella i Coombsa. Dominujący udział w wyzwaniu objawów ma jednak reakcja natychmiastowa, zależna od IgE. Rola tej immunoglobuliny jest bezsporna i udowodniona w około połowie przypadków. Pozostałe trzy typy reakcji występują znacznie rzadziej. Występowanie reakcji typu I w alergii pokarmowej jest nie tylko najczęstsze, ale i najlepiej poznane i udokumentowane. Spośród wymienionych przez autora kilku składników pokarmowych, na podkreślenie zasługuje umieszczenie wśród nich soi i jej pochodnych. Do niedawna to białko było traktowane jako całkowicie „bezpieczne” i wręcz zalecane w stanach nadwrażliwości pokarmowej. W tym miejscu należałoby również zwrócić uwagę czytelnika na niektóre warzywa i owoce (pomidory, truskawki), które mogą wśród części dzieci wywoływać reakcję IgE-niezależną (określaną do niedawna mianem anafilaktoidalnej), uwarunkowaną zawartą w tych produktach histaminą. Brak klinicznych odrębności między tymi dwoma mechanizmami, a przede wszystkim ubogie możliwości diagnostyki laboratoryjnej, stanowiły – zdaniem autora artykułu – przesłankę o celowości kontaktu każdego z chorych ze specjalistą immunologiem-alergologiem. Niestety, w polskich warunkach jest to w dużej mierze praktycznie niemożliwe. Również w części poświęconej zespołowi OAS autor nie wspomina o owocach cytrusowych, które

w Polsce (podobnie jak i w całej Europie) są częściej odpowiedzialne za jego powstanie niż pozostałe z wymienionych. Z kolei problem nadwrażliwości na białka i żółtko jaja kurzego (owomukid, owoalbumina, konalbumina) w ostatnich latach stanowi temat wielu dyskusji w odniesieniu do zagadnienia bezpieczeństwa immunizacji szczepionkami zawierającymi te antygeny. Dotyczy to przede wszystkim szczepionek MMR i przeciwko grypie. Najnowsze zalecenia wielu zespołów eksperckich (w tym American Academy of Pediatrics) wskazują jednak wyraźnie, że nie ma uzasadnionych podstaw dla tych obaw.

Niewątpliwie najistotniejsza część artykułu dotyczy postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w przebiegu stanu anafilaktycznego. Pierwsze z wyżej wymienionych zagadnień ogranicza się praktycznie do oceny poziomu tryptazy. Mediator ten należy do dużej grupy proteaz serynowych i od kilku lat rozważany jest jako swoisty miernik narastania (a także potencjalnego ryzyka) reakcji anafilaktycznej. Dłuższy okres półtrwania tryptazy w surowicy sprawia, że jest ona lepszym wskaźnikiem diagnostycznym od histaminy. Dodatkowo histamina może być uwalniana również przez inne niż tylko komórki tuczne. Niemniej większość dotychczasowych standardów rezerwuje, jak dotąd, przydatność monitoringu tego indikatora bardziej do celów naukowych (ocena po swoistych prowokacjach alergenowych) niż praktycznych, oraz dla prognozowania reakcji anafilaktycznej u chorych odczulanych z powodu alergii na jad owadów błonkoskrzydłych. Optymalny czas do oznaczenia stężenia tryptazy to około 1-5 h po kontakcie z alergenem, ponieważ najsilniejsze uwalnianie z komórki tucznej następuje między 15 a 120 minutą. Należy jednak pamiętać, że wyższe stężenie tryptazy (a zwłaszcza jej formy  $\beta$ ) może być obserwowane w innych niż anafilaksja stanach chorobowych, w których udział bierze komórka tuczna. Z kolei część artykułu dotycząca postępowania terapeutycznego ogranicza się w zasadzie do przedstawienia opinii autora na temat przydatności zastosowania adrenaliny podawanej zarówno drogą wziewną (zarezerwowaną jedynie dla przypadków stridoru krtaniowego), dożylną (wyłącznie w obrębie OIOM), jak i domięśniową i podskórną. Wprawdzie artykuł adresowany jest głównie do pediatry i lekarza rodzinnego, należy jednak załować, że w opracowaniu nie znalazł się schemat postę-

powania zalecanego zarówno przez amerykańskie (AAACI), jak i europejskie (EAACI) gremia alergologiczne, w którym istotne miejsce zajmują również kortykosteroidy,  $\beta_2$ -mimetyki krótkodziałające, a także leki przeciwhistaminowe (*The management of anaphylaxis in childhood. Position paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy. 2007; 62: 857-87, Diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. Joint Task Force on Practice Parameters. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. J Allergy Clin Immunol. 2005; 115:(3 Suppl), 483-523*).

Krytykę budzi również sformułowanie autora o braku przeciwwskazań bezwzględnych do podania adrenalinę każdemu z zagrożonych anafilaksją dzieci. Fakt, że około 70% wszystkich wstrzyknięć tej aminy ma miejsce poza nadzorem specjalistycznym (autoinjekcje w warunkach domowych lub częściej – poza miejscem zamieszkania) zmusza do zastanowienia, czy istotnie decyzja taka w odniesieniu do dziecka z poważnymi zaburzeniami rytmu serca jest uzasadniona, a ryzyko nie przewyższy oczekiwanych korzyści. To między innymi sprawia, że pierwszorazowe wskazanie do takiego sposobu postępowania powinno być poprzedzone bardzo szczegółową informacją dotyczącą właściwych wskazań, sposobu i drogi podania leku a także jego działań niepożądanych. Dokładne poinformowanie o objawach, które wskazują na konieczność wykonania wstrzyknięcia niejednokrotnie decyduje o życiu dziecka. Uzupełnieniem prewencji farmakologicznej powinno być szczególnie przekazanie rodzicom lub opiekunom wszystkich istotnych danych związanych z potencjalnym czynnikiem odpowiedzialnym za wystąpienie reakcji anafilaktycznej, a także zaopatrzenie dziecka w dokument zawierający informacje przydatne w trakcie postępowania ratowniczego. Inną kwestią pozostaje sugestia autora o celowości dysponowania przez dziecko dwoma opakowaniami leku, co w naszych warunkach wiąże się również z istotnym problemem farmakoekonomicznym (brak możliwości refundacji dostępnych postaci autostrzykawek).

Druga część artykułu dotyczy przypadków klinicznych, które wprawdzie wykazywały pewne objawy potencjalnej reakcji anafilaktycznej, jednak opierając się na aktualnych definicjach z całą pewnością nie są nagłymi stanami zagrażającymi życiu. Zarówno pokrzywka (zwłaszcza przewlekła i fizykalna), jak i obrzęk naczynioruchowy (wrodzony i nabyty) stanowią jedne z większych wyzwań dla każdego alergologa. Wielopostaciowość zmian, ogromne trudności diagnostyczne, a zwłaszcza brak standardów terapeutycznych, w konsekwencji prowadzą do smutnej

konstatacji dotyczącej dalszych rokowań. Rekomendowane w artykule leki przeciwhistaminowe zarówno drugiej, jak i pierwszej generacji powinny być zlecane z uwzględnieniem indywidualnej tolerancji i działania sedatywnego. Jest to szczególnie istotne u dzieci i młodzieży w wieku szkolnym. Niewątpliwie pewną nadzieję budzą wymienione przez autora alternatywne drogi leczenia, zwłaszcza w przypadkach pokrzywki ściśle uwarunkowanej nadmiernym wytwarzaniem IgE. Ta uwaga dotyczy przede wszystkim przeciwciała anti-IgE (RhuMAB-E25/Omalizumab®), które wprawdzie nie zostało dotąd zarekomendowane w terapii ostrej i przewlekłej pokrzywki, ale niesie ze sobą duże nadzieje. Ten lek, będący humanizowanym przeciwciałem IgG1, wiąże wolną IgE, a tym samym uniemożliwia połączenie z receptorami o słabym i silnym powinowactwie dla IgE. Prowadzi to do istotnego ograniczenia objawów chorobowych uwarunkowanych nadmiernym wytwarzaniem tej immunoglobuliny. Korzystny wpływ omalizumabu na zmniejszenie zapotrzebowania na glikokortykosteroidy został już dość bogato udokumentowany, natomiast nowe aspekty tego leku przedstawili ostatnio w swojej pracy badacze niemieccy, którzy wykazali wysoce korzystne działanie uzupełniające immunoterapii swoistej leczeniem anti-IgE u dzieci z sezonowym nieżytem nosa. Ten rodzaj terapii przyniósł znaczące zmniejszenie objawów klinicznych, ale również istotne ograniczenie syntezy i uwalniania sulfidyloleukotrienów w hodowlach komórkowych swoście stymulowanych. Te wyniki rzucają nowe światło na mechanizm działania anti-IgE.

W posumowaniu należy stwierdzić, że temat artykułu znajduje odbicie w narastającym od kilku lat (zwłaszcza w krajach wysoko rozwiniętych) problemie anafilaksji. Należy zgodzić się z autorem, że zaopatrzenie lekowe pacjenta potencjalnie zagrożonego tą reakcją stanowi jedynie część strategii zapobiegawczej. Równie ważna jest odpowiednia edukacja rodziców, opiekunów i nauczycieli. Ustalenie czynnika ryzyka, jego eliminacja ze środowiska dziecka, a także objęcie odpowiednią opieką specjalistyczną pozwolą na istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia bezpośredniego zagrożenia życia.

### Zalecane piśmiennictwo

- Davis JE. Self-injectable epinephrine for allergic emergencies. *J Emerg Med.* 2009;37:57-62.
- Martelli A, Ghigliani D, Sarratut T, et al. Anaphylaxis in the emergency department: a paediatric perspective. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008;8:321-329.
- Simons FE. Anaphylaxis: Recent advances in assessment and treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;24:625-636.
- Walker DM. Update on epinephrine (adrenaline) for pediatric emergencies. *Curr Opin Pediatr.* 2009;21:313-319.