

Idiopatyczna anafilaksja

Prof. dr hab. n. med.
Jerzy Liebhart

Klinika Chorób Wewnętrznych
Geriatry i Alergologii
UM Wrocław

Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. n. med.
Bernard Panaszek

T E R A P I A

Idiopathic anaphylaxis

S U M M A R Y

The term idiopathic anaphylaxis is applied to cases where an anaphylactoid reaction cannot be explained by the action of any identified causative agent, despite the implementation of comprehensive and meticulous diagnostic procedures. Its characteristic feature is the high propensity for relapse. The diagnosis "of exclusion" is difficult and time consuming. In turn, in the therapy, the biggest problem is the prevention of idiopathic anaphylaxis recurrences. The discoveries of recent years provide a theoretical basis for improvement in this area.

Termin idiopatyczna anafilaksja stosuje się do przypadków, w których wystąpienie reakcji anafilaktycznej nie może być wytłumaczone działaniem żadnego zidentyfikowanego czynnika wywołującego, pomimo przeprowadzenia wszechstronnych i skrupulatnych procedur diagnostycznych. Jej charakterystyczną cechą jest wysoka skłonność do nawrotów. Rozpoznanie „z wykluczenia” jest trudne i czasochłonne. Z kolei w leczeniu, największy problem stanowi profilaktyka nawrotowej idiopatycznej anafilaksji. Odkrycia ostatnich lat dają teoretyczne podstawy dla osiągnięcia poprawy w tym zakresie.

Liebhart J.: Idiopatyczna anafilaksja: trudny problem diagnostyczny i terapeutyczny. *Alergia*, 2014, 1: 5-7



Osoby, które doświadczyły już reakcji anafilaktycznej są w wysokim stopniu obciążone ryzykiem wystąpienia kolejnego incydentu. Skalę zagrożenia dobrze ilustrują ostatnio opublikowane dane Armstronga i wsp.[1] Dokonali oni przeglądu 107 doniesień zawierających wyniki prospektywnej obserwacji 1725 przypadków tego schorzenia. Stosując model Markova oszacowali, że ryzyko nawrotu w skali „całego życia” mieści się w przedziale od 30% do 42.8%. W całym badanym materiale najczęstszym czynnikiem wywołującym były pokarmy, ale najwyższym wskaźnikiem ryzyka nawrotu byli obciążeni chorzy z anafilaksją idiopatyczną.

Definicja

Termin idiopatyczna anafilaksja jest stosowany do przypadków, w których wystąpienie reakcji anafilaktycznej nie może być wytłumaczone działaniem żadnego

zidentyfikowanego czynnika wywołującego pomimo przeprowadzenia wszechstronnych i skrupulatnych procedur diagnostycznych.

Cechą charakterystyczną jest wysoka skłonność do nawrotów. Wyróżnia się 2 fenotypy : "częsty" (frequent: co najmniej 2 epizody w trakcie 2 ostatnich miesięcy lub co najmniej 6 epizodów w trakcie ostatniego roku) i „nieczęsty” (infrequent: mniej niż 6 epizodów w trakcie ostatniego roku)[2,3].

Epidemiologia

Ocena częstości występowania idiopatycznej anafilaksji jest trudna, uzależniona w olbrzymim stopniu od precyzji i dogłębności procedur diagnostycznych stosowanych w ośrodkach, z których uzyskiwano dane. Stąd prezentowane oszacowania mieszczą się w szerokim przedziale od 5% do ponad 30% wszystkich przypadków anafilaksji [4-11], z przewagą osób dorosłych, w tym kobiet [12,13]. Odnotowano również zgony.[13,14]

Obraz kliniczny

Przebieg reakcji anafilaktycznej nie różni się od obserwowanego w przypadkach o ustalonej etiologii (vide poprzedni numer Alergii). Wyróżnikiem jest wspomniane już wysokie ryzyko nawrotu, trzykrotnie wyższe niż u uczulonych na pokarmy lub jad owadów błonkoskrzydłych. [1] Zwłaszcza chorzy z fenotypem częstej idiopatycznej anafilaksji (tzw. nawrotowa idiopatyczna anafilaksja) żyją w ogromnym stresie, w obawie przed nieznanym zabójcą, który atakuje niespodziewanie w domu, w pracy, na ulicy, w sytuacjach, których nie można przewidzieć i w związku z tym uniknąć. Częściowym tylko pocieszeniem jest fakt, że w większości przypadków idiopatyczna anafilaksja po kilku latach wchodzi w fazę samoistnej remisji.

Patomechanizm

Niemożność zidentyfikowania czynnika wywołującego, także u chorych z wielokrotnie nawracającą reakcją anafilaktyczną, leczonych i diagnozowanych w wysoko wyspecjalizowanych ośrodkach, kieruje rozważania nad patogenezą tego zjawiska w stronę zwiększonej podatności do uwalniania mediatorów reakcji alergicznej pod wpływem różnych podprogowych, sumujących się lub endogennych bodźców.

Te kryteria spełnia zespół aktywacji mastocytów (MCAS- mast cell activation syndrome). Do aktywacji mastocytów i podwyższonego uwalniania przez nie mediatorów dochodzi w przebiegu różnych stanów patologicznych.

W 2010 roku eksperci uczestniczący w Roboczej Konferencji na Temat Patologii Mastocytów zaproponowali klasyfikację MCAS z podziałem na 3 warianty [16,17]:

- **pierwotny MCAS – spowodowany klonalnym rozrostem mastocytów o genotypie KIT D816V charakterystycznym dla mastocytozy**
- **wtórny MCAS – w przebiegu schorzeń alergicznych i atopii, bez klonalnego rozrostu mastocytów**
- **idiopatyczny MCAS – obejmujący przypadki bez klonalnego rozrostu mastocytów, obecności schorzeń przebiegających z ich aktywowaniem oraz obecności alergenowo specyficznych IgE**

Za podstawowe kryterium diagnostyczne przyjęto wzrost stężenia tryptazy w surowicy krwi w stosunku do wartości wyjściowej o 20% +2 ng/ml, przy obecności objawów klinicznych reagujących na stosowanie leków osłabiających działanie uwalnianych z

mastocytów mediatorów. Aby ten algorytm diagnostyczny był wykonalny należy oznaczyć stężenie tryptazy w surowicy krwi 24 godziny po ustąpieniu objawów.

Koncepcja MCAS porządkuje sposób myślenia na temat potencjalnych mechanizmów idiopatycznej anafilaksji, ale jednocześnie podkreśla, że dla większości przypadków są one nadal niejasne. W dotychczasowych, nielicznych badaniach nie udało się bowiem znaleźć cech wyróżniających tych chorych od pacjentów z anafilaksją o ustalonej etiologii, a w okresie „zaczysza” również od osób z innymi schorzeniami alergicznymi lub nawet od ludzi zdrowych.[18-22]. Potrzebne są dalsze badania w tym zwłaszcza uwzględniające między innymi potencjalną rolę czynnika aktywującego płytki (PAF), czy aberracji genetycznych.

Rozpoznanie

Rozpoznanie „z wykluczenia” wymaga skrupulatnego przeprowadzenia pełnego panelu procedur diagnostycznych.[23] Badania wykonuje się 3-4 tygodnie po ustąpieniu objawów reakcji anafilaktycznej.

Niezwykle istotną rolę odgrywa wywiad z dokładnym przeanalizowaniem wszystkich zdarzeń, które miały miejsce w trakcie 3 godzin przed wystąpieniem reakcji anafilaktycznej i wstępnym wytypowaniem ewentualnych czynników wywołujących.

Konieczne jest oznaczenie całkowitych i specyficznych IgE oraz wykonanie testów skórnych. Ponieważ u blisko połowy chorych z rozpoznaniem idiopatycznej anafilaksji stwierdza się cechy atopii, ten segment badań powinien być przeprowadzony możliwie wszechstronnie i dogłębnie oraz uzupełniony przez próby prowokacyjne. Stwarza to szansę dla wykrycia wcześniej nieznanymi czynników wywołujących, tak jak to miało miejsce między innymi w przypadku występującej w czerwonym mięsie galaktozo- α -1,3-galaktozy [24-27] lub przesulfonowanego siarczanu chondroityny zanieczyszczającego produkowaną w Chinach heparynę. [28,29]

Drugim bardzo ważnym kierunkiem jest diagnostyka klonalnego rozrostu mastocytów. Badaniem skriningowym jest oznaczenie stężenia tryptazy w surowicy krwi przy przyjęciu stężenia 20ng/mL, jako wartości granicznej.

Rozpoznanie mastocytozy potwierdza biopsja szpiku i skóry. Biopsję należy wykonać zawsze, gdy obecne są zmiany o charakterze urticaria pigmentosa, także wtedy, gdy stężenie tryptazy w surowicy krwi jest prawidłowe.

Z kolei dla wykluczenia wrodzonego lub nabytego niedoboru inhibitora C1-esterazy zaleca się rutynowe oznaczanie stężenia składowej C4 dopełniacza. Bardziej dokładna diagnostyka z oznaczeniem poziomu i aktywności inhibitora C1-esterazy jest wskazana u chorych, u których reakcji anafilaktycznej towarzyszy masywny obrzęk języka i/lub górnych dróg oddechowych, a stężenie składowej C4 dopełniacza mieści się w granicach normy.[23]

W przypadkach negatywnego wyniku prób ustalenia czynnika wywołującego należy ponownie rozważyć wszystkie inne niż anafilaksja przyczyny mogące powodować podobny obraz kliniczny (tab.1.) i w razie wątpliwości oznaczyć w trakcie kolejnego incydentu stężenie dojrzałej (β) tryptazy w surowicy krwi oraz histaminy i jej metabolitów w moczu. Podstawową regułą powinno być unikanie pochopnego rozpoznania idiopatycznej anafilaksji w sytuacji, gdy nie zostały jeszcze wyczerpane wszystkie procedury diagnostyczne.

TABELA 1 Różnicowanie idiopatycznej anafilaksji [2,31]

1. Wrodzony lub nabyty niedobór inhibitora C1-esterazy
Postać wrodzona
Niedobór inhibitora C1-esterazy
Dysfunkcja inhibitora C1-esterazy
Postacie nabyte
Limfoproliferacja komórek B (konsumpcja inhibitora C1-esterazy)
Obecność autoprzeciwciał przeciwko inhibitorowi C1-esterazy
Zależny od estrogenów obrzęk naczynioruchowy
2. Mastocytoza*
3. Ostra ciężka astma bez objawów anafilaksji**
4. Zespoły poposiłkowe
5. Omdlenie
6. Atak paniki
7. Zespół Munchausena
8. Zespół karcinoidu
9. Pheochromocytoma (odpowieź paradoksalna)

* Mastocytoza sprzyja wystąpieniu anafilaksji po wpływie wielu różnorodnych bodźców

**Atak astmy często towarzyszy anafilaksji

Leczenie idiopatycznej anafilaksji

Zasady leczenia ostrego incydentu idiopatycznej anafilaksji są takie same jak w przypadkach anafilaksji o ustalonej etiologii. Również nie ma odrębnych rekomendacji dla chorych z fenotypem „nieczęstym” dotyczących reguł postępowania po przebytej reakcji anafilaktycznej [31, 32, 33, 49].

Podstawą jest zaopatrzenie pacjenta w adrenalinę w autostrzykawce, identyfikator informujący, że jest on zagrożony anafilaksją, spersonalizowany plan postępowania na wypadek wystąpienia kolejnego incydentu oraz adres placówki medycznej, w której może otrzymać specjalistyczną pomoc.

Należy przeprowadzić wszechstronną edukację pacjenta i jego najbliższych w zakresie postępowania w razie wystąpienia nagłego incydentu oraz dostosowania trybu życia do stanu zagrożenia anafilaksją. Niewykonalne jest zalecenie unikania czynników wywołujących, natomiast bardzo istotne znaczenie mają czynniki „potęgujące” jak wysiłek, stres emocjonalny, infekcje, używki czy niektóre leki (blokery receptorów β -adrenergicznych, inhibitory konwertazy angiotenzyny). Chory powinien potrafić wcześniej rozpoznać wystąpienie zespołu pozornie mało charakterystycznych objawów prodromalnych takich jak: ogólnie złe samopoczucie, nagły napadowy katar i świąd oczu oraz dziwny smak w ustach, które często poprzedzają pojawienie się pokrzywki, a następnie pełnoobjawowego wstrząsu.

Glikokortykosteroidy i H1-antyhistaminiki

Odrębne rekomendacje stworzono dla pacjentów z często nawracającą reakcją anafilaktyczną (co najmniej 2 epizody w ciągu 2 miesięcy lub co najmniej 6 epizodów w ciągu roku), którzy wymagają profilaktycznej farmakoterapii z zastosowaniem glikokortykosteroidu i H1-antyhistaminiku. Amerykańska Akademia Alergii Astmy i Immunologii (AAAAI) zaleca schemat postępowania obejmujący podawanie prednizonu 60 – 100 mg przez 1-2 tygodni oraz kontynuację w trybie co drugi dzień, z redukcją dawki w czasie 2-3 miesięcy.[23]. Jeżeli po tym okresie nie obserwuje się cech aktywacji mastocytów leczenie można przerwać. Raport Światowej Organizacji Alergii (WAO) jedynie odnotowuje, że ten dwulekowy zestaw może być skuteczny nie precyzując sposobu dawkowania. [31] U większości chorych obserwuje się znaczącą redukcję liczby i ciężkości incydentów anafilaksji[33,34,35], u części pacjentów odpowiedź na kortykosteroid jest jednak niesatysfakcjonująca. Dla tego endotypu stworzono termin „złośliwa anafilaksja”. [36] Opisano przypadek zgonu chorego w trakcie kolejnego epizodu, który wystąpił pomimo agresywnego leczenia prednizonem w dawce 60mg co drugi dzień. [14] Dlatego, zwłaszcza ta grupa chorych wymaga dodatkowych metod leczenia.

Omalizumab

Próby z ketototifenem lub lub montelukastem nie dały wystarczających podstaw do rekomendowania modyfikacji opisanego wyżej dwulekowego schematu.[23,31,36]

W piśmiennictwie dostępny jest opis trzech przypadków nawrotowej idiopatycznej anafilaksji skutecznie leczonych omalizumabem. [37,38,39] U wszystkich spełnione były „klasyczne” wskazania do zastosowania tego preparatu (podwyższony poziom całkowitych IgE oraz niekontrolowana astma). Nieliczne doniesienia kazuistyczne nie mogą być jednak podstawą do sformułowania „twardych” zaleceń, stąd próby leczenia nawrotowej idiopatycznej anafilaksji omalizumabem należy rozważać w kategorii terapii eksperymentalnej. Wymaga to dopełnienia wszystkich odpowiednich procedur (omalizumab jest wymieniany wśród czynników wywołujących).

Udział PAFu w anafilaksji

Ustalenia ostatnich lat wskazujące na niezwykle istotną rolę czynnika aktywującego płytki (PAF) dla przebiegu reakcji anafilaktycznej dają nadzieję opracowania metod bardziej efektywnego leczenia tych chorych. PAF został odkryty z początkiem lat 70-tych przez Beveniste i wsp. [40] Jest potężnym mediatorem zapalenia uczestniczącym w patogenezie wielu schorzeń. Syntetyzowany na drodze kaskady kwasu arachidonowego przez różnego typu komórki, głównie mastocyty i bazofile, ale także makrofagi, monocyty, neutrofile, eozynofile i śródbłonek naczyń, powoduje między innymi rozszerzenie i wzrost przepuszczalności naczyń, skurcz oskrzeli, wywiera silne działanie chemotaktyczne oraz indukuje wyzwalamie wielu cytokin. W chorobach alergicznych zaobserwowano podwyższoną ekspresję jego receptora (PAF-R) na komórkach zapalenia oraz śródbłonek naczyń. [41] Stwierdzono, iż poziom PAF bardzo dobrze koreluje z ciężkością reakcji anafilaktycznej [42], nawet wyraźnie lepiej niż stężenie histaminy lub tryptazy. [43]. W badaniu Vadasa i wsp. odsetek chorych z podwyższonym poziomem PAF wynosił odpowiednio: 20%, 66.7% i 100% dla stopni 1., 2. i 3. ciężkości ostrej reakcji alergicznej, podczas gdy dla histaminy: 40%, 57% i 70%, a tryptazy: 0%, 4,8% oraz 60%.

PAF jest degradowany przez specyficzną dla niego acetylohydrolazę (PAF-acetylohydrolazę). Obniżona aktywność tego enzymu zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkiej reakcji anafilaktycznej, a zwłaszcza ryzyko zgonu. [42,44] Wydaje się, że niska aktywność PAF-AH może być uwarunkowana genetycznie poprzez obecność alleli His92.[45]

Rupatadyna

Znanych jest wiele naturalnych i syntetycznych inhibitorów PAF. W leczeniu alergicznego nieżytu nosa i pokrzywki jest zarejestrowana rupatadyna, preparat o cechach potężnego inhibitora zarówno receptorów H1-histaminowych jak i receptorów PAF.[46] Badania ostatnich lat sugerują, że aktywność różnych grup mediatorów w sposób częściowo wzajemnie od siebie niezależny wpływa na ciężkość przebiegu anafilaksji. W tym aspekcie warto odnotować wyniki eksperymentu przeprowadzonego przez Nagi-Miurę i wsp., którzy wykazali, że w śmiertelnym wstrząsie anafilaktycznym indukowanym u myszy, jednoczesne podanie antagonistów H1 i H2 receptorów, receptorów PAF-u oraz serotoniny zapobiega zgonowi 80% zwierząt doświadczalnych, podczas gdy pojedyncze zaaplikowanie każdego z nich jest skuteczne najwyżej w 20% przypadków. [47] W badaniu klinicznym przeprowadzonym u chorych z mastocytozą stwierdzono redukcję intensywności objawów skórnych i tachykardii pod wpływem rupatadyny. [48]

Dotychczas nie opublikowano żadnego doniesienia na temat skuteczności rupatadyny w anafilaksji. Na podstawie przedstawionych powyżej danych można jednak przyjąć, że istnieją mocne teoretyczne przesłanki do uznania tego preparatu za lek z wyboru we wszystkich sytuacjach, w których w anafilaksji jest rekomendowany doustny H1-antyhistaminik. Dotyczy to zwłaszcza postępowania profilaktycznego w przypadkach nawrotowej idiopatycznej anafilaksji. Podobny tor rozumowania można zastosować także w odniesieniu do osób z przebyłym wstrząsem anafilaktycznym o ustalonej etiologii (na przykład po użądleniu przez pszczołę lub osę) leczonych antyhistaminikiem z powodu alergicznego nieżytu nosa. Konieczne są dalsze badania, które pozwolą na zweryfikowanie tej hipotezy. □

Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

Pracę nadesłano 2014.01.15

Zaakceptowano do druku 2014.01.30

Konflikt interesów nie występuje.

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)