

# Postępy w anafilaksji Część I – czynniki ryzyka, patomechanizm, obraz kliniczny

Dr n. med.  
Ewa Cichočka-Jarosz

Klinika Chorób Dzieci Katedry  
Pediatrii UJ Wydziału  
Lekarskiego w Krakowie

Kierownik Kliniki i Katedry Prof.  
dr hab. med.  
Jacek J. Pietrzyk

adres autorki:  
30-663 Kraków,  
ul. Wielicka 265  
email: mijarosz@cyf-kr.edu.pl

## T E R A P I A

### Up-date in anaphylaxis. Part I – risk factors, patomechanism, clinical symptoms.

#### S U M M A R Y

**Anaphylaxis, potentially fatal systemic reaction still remains difficult situation in clinical practice. Better knowledge of risk factors and underlying patomechanisms, improves diagnostic, therapeutic as well as prophylactic procedures. There is a constant need for basic science and up-date practice in this field. The first part of this compendium mirrors the present knowledge on risk factors, patomechanism and clinical symptoms of anaphylaxis.**

**Anafilaksja, potencjalnie zagrażająca życiu reakcja układowa stanowi nadal trudne wyzwanie w praktyce klinicznej. Lepsze poznanie czynników ryzyka i patomechanizmu reakcji poprawia rozpoznawalność, leczenie i profilaktykę w anafilaksji. Stąd potrzeba badań i stałej aktualizacji wiedzy. I część niniejszego opracowania zawiera aktualne informacje na temat znanych czynników ryzyka, patomechanizmu i obrazu klinicznego anafilaksji.**

Cichočka-Jarosz E.: Postępy w anafilaksji. Część I – czynniki ryzyka, patomechanizm, obraz kliniczny. *Alergia*, 2008, 1: 14-16

## Czynniki ryzyka anafilaksji

Badania epidemiologiczne poświęcone anafilaksji są nieliczne. Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych anafilaksja dotyczy około 100 000 przypadków rocznie, w tym u 2/3 chorych jest to pierwsze zachorowanie, a 1% ma przebieg śmiertelny (1).

Ryzyko wystąpienia osobniczej anafilaksji jest szacowane na 0.05-2% i wydaje się wzrastać, zwłaszcza wśród chorych żyjących w lepszych warunkach socjoekonomicznych. Na podstawie dużego wielośrodkowego badania kohortowego GA2LEN wyróżniono prawdopodobne czynniki mogące wywoływać różnice w reaktywności indywidualnych osób i warunkować wystąpienie anafilaksji (tabela 1) (2).

**Tabela 1** Czynniki warunkujące różnice w reakcji objawowej vs bezobjawowej u osób wykazujących IgE-

Coraz lepiej także poznawane są czynniki wpływające na ciężkość przebiegu anafilaksji w razie jej wystąpienia, takie jak wiek, choroby współistniejące, leki, specyficzne alergeny, obniżona aktywność enzymatyczna (np. niedobór acetylohydrolazy PAF jako czynnik ryzyka śmiertelnej anafilaksji na orzechy arachidowe) (3). Największa grupa przypadków anafilaksji dotyczy dzieci i młodocianych. Do 15 roku życia wśród przypadków anafilaksji przeważa płeć męska, w starszych grupach wiekowych zaznacza się przewaga kobiet. Również wiek pozostaje w związku z rodzajem wywołującego alergenu. Szczyt zgonów z powodu anafilaksji na pokarmy dotyczy młodzieży i młodych dorosłych, podczas gdy zgony wywołane użądleniami owadów błonkoskrzydłych, preparatami diagnostycznymi i lekami dotyczą głównie chorych w wieku średnim i starszych (4). Szczegółowe zestawienie czynników ryzyka wystąpienia anafilaksji przedstawia tabela 2 (5).

### zależne uczulenie na dany alergen (2)

1.	Alergia mono vs poliwalentna
2.	Stężenie alergenowo swoistych IgE
3.	Cząsteczki alergenu o niskiej lub wysokiej aktywności alergenowej
4.	Stężenie alergenowo swoistych IgG i IgA
5.	Stężenie całk. IgE
6.	Regulacja T-komórkowa
7.	Polimorfizm receptora FcERI
8.	Ujemny sygnał z komórek posiadających ekspresję receptora FcERI
9.	Wpływ superantygenów bakteryjnych
10.	Rodziny wywiad atopowy

## Patomechanizm anafilaksji

W patomechanizmie anafilaksji rolę odgrywają dwie zasadnicze linie komórkowe i uwalniane z nich mediatory (tabela 3) (5) – komórki tuczne i granulocyty zasadochłonne. Rola innych komórek np. dendrytycznych w anafilaksji pozostaje przedmiotem badań. Zgodnie z przyjętą przez EAACI w 2004 roku nomenklaturą wyróżnia się mechanizm immunologiczny IgE-zależny i IgE-niezależny oraz nieimmunologiczny anafilaksji. Mechanizm immunologiczny IgE-zależny przebiega z degranulacją komórek efektorowych wskutek aktywacji pod wpływem swoistego alergenu znajdujących się na ich powierzchni receptorów (FcERI) o wysokim powinowactwie dla IgE. Za ten mechanizm odpowiadają alergeny pokarmowe, leki (szczególnie antybiotyki betakatomowe), jad owadów błonkoskrzydłych, naturalny lateks, nasienie. W anafilaksji IgE-zależnej obserwuje się bezpośredni związek pomiędzy ekspozycją na alergen a częstością uczuleń. Udowodniono to na przykładzie anafilaksji na jad owadów, gdzie częstość odczynów alergicznych jest najwyższa w grupie pszczelarzy i ich rodzin. Również w alergii pokarmowej obserwuje się zależność uczuleń od ekspozycji. Produkty popularne w diecie danej społeczności stanowią większy czynnik ryzyka dla reakcji anafilaktycznej od produktów spożywanych sporadycznie (np. wysoka częstość anafilaksji na orzeszki arachidowe w USA, mięso ryb morskich w Skandynawii, owoce morza w Japonii, białka mleka krowiego i jaja kurzego w Europie). W przypadku dzieci ze spina bifida jako czynnik ryzyka alergii na lateks uważa się nie tylko dużą ekspozycję (cewnikowanie pęcherza neurogennego, zabiegi operacyjne, pielęgnowanie przez personel stosujący rękawiczki i sprzęt wykonany z lateksu), ale także zmienioną odczynowość tkanek powodującą wybiórczy wzrost stężenia swoistych dla lateksu przeciwciał IgE. Częstość reakcji alergicznych i anafilaksji w odpowiedzi na różne bodźce w populacji dziecięcej przedstawiono w tabeli 4 (6). W części przypadków tzw anafilaksji idiopatycznej jej podłoże może być także IgE-zależne związane z agregacją i mostkowaniem

swoistych IgE wskutek mechanizmów autoimmunologicznych.

W mechanizmie immunologicznym IgE-niezależnym aktywacja mastocytów i bazofilów zachodzi przy udziale anafilatoksyn C3c i C4 pod wpływem np preparatów krwiopochodnych lub innych czynników aktywujących kaskadę dopełniacza i układ krzepnięcia. W mechanizmie nieimmunologicznym czynnikami degranulującymi komórki efektorowe anafilaksji mogą być wysiłek, niska temperatura, niektóre leki. Szczegółowe zestawienie czynników wyzwalających i mechanizmu anafilaksji z uwzględnieniem ich częstości przedstawia tabela 5. (7). W niektórych przypadkach może odgrywać rolę więcej niż jeden mechanizm aktywacji komórek efektorowych. Należy podkreślić brak istotnych różnic w obrazie klinicznym anafilaksji i postępowaniu interwencyjnym bez względu na patomechanizm leżący u jej podłoża. Ustalenie patomechanizmu ma natomiast znaczenie dla długofalowego postępowania profilaktycznego i unikania czynnika wyzwalającego.

**Tabela 1** Czynniki zwiększające ryzyko epizodów anafilaksji

Wiek	Młodociani – większe ryzyko zgonu w przebiegu anafilaksji na pokarmy
	Starsi – większe ryzyko zgonu po użądleniu owadów błonkoskrzydłych
Choroby współistniejące	Astma
	Choroby układu sercowo-naczyniowego
	Zaburzenia psychiczne (mogą upośledzać obiektywną ocenę objawów)
	Mastocytoza układowa
	Aktywacja mutacji Kit
	Schorzenia tarczycy (niektóre przypadki anafilaksji idiopatycznej)
	Obniżona aktywność acetylohydrolazy PAF
	Hyperhistaminemia
	Atopia (w odniesieniu do alergenów pokarmowych, wysiłku fizycznego, alergenów lateksu, jonowych środków kontrastowych). Nie stanowi wzrostu ryzyka w anafilaksji po użądleniach owadów, podaniu penicyliny, alergii na insulinę.
	Stres emocjonalny
	Ostre zakażenia
Obniżona aktywność układu odpornościowego	
Leki	Mogące opóźnić rozpoznanie anafilaksji: etanol, leki rekreacyjne, leki uspokajające, leki nasenne

	Nasilające ciężkość anafilaksji: nieselektywne leki blokujące receptor $\beta$ , inhibitory ACE, leki blokujące receptor angiotensyny II
Inne czynniki	ciężkość i efekt „primingu” po wcześniejszym epizodzie anafilaksji, ciężki wysiłek fizyczny, narażenie zawodowe
	Pokarmy: orzechy ziemne i inne, konserwy rybne, owoce morza, jajo, mleko, sezam
	Owady żądłące: jad błonkoskrzydłych (pszczoła miodna, osa, mrówka), rzadziej inne np. komar
	Alergeny inhalacyjne: sierść kota, konia, pyłek traw
	Lateks naturalny
	Leki: antybiotyki betalaktamowe, leki blokujące złącze nerwowo-mięśniowe

W modelach anafilaksji u myszy alternatywną ścieżką aktywacji komórek stanowi połączenie receptora Fc $\gamma$ RIII na powierzchni makrofagów z kompleksem IgG-antygen. Głównym mediatorem tej reakcji jest PAF. Wymagana dawka alergenu jest co najmniej 10-krotnie wyższa niż w przypadku reakcji IgE-zależnej (8, 9). Czy ten mechanizm potwierdzi się w anafilaksji u ludzi, pozostaje przedmiotem badań.

W ostatnim okresie ponownie pojawia się koncepcja współdziałania układu neuroendokrynnego podwzgórza (neurokininy, stres) w patomechanizmie reakcji anafilaktycznych. We wcześniejszych pracach autorzy zwracali uwagę na fakt, że uraz podwzgórza powoduje brak reakcji anafilaktycznej u szczurów (10) oraz moduluje reakcję anafilaktyczną układu oddechowego u świnki morskiej (11). Poparcie tej hipotezy w modelu anafilaksji u ludzi pozwoliłoby na rozszerzenie potencjalnych możliwości zapobiegania i leczenia np. poprzez terapię behawioralną. Niewiele natomiast dotychczas wiadomo o podłożu genetycznym anafilaksji. Jedyne poznany polimorfizm (D816V) dotyczący receptora kinazy tyrozynowej (c-Kit) dla czynnika komórek pnia (stem cell factor, SCF) jest skorelowany z mastocytozą układową (12). Chorych tych charakteryzuje zwiększone ryzyko ciężkiej, zagrażającej życiu anafilaksji w związku z dużą pulą komórek tucznych zdeponowanych w tkankach.

## Obraz kliniczny anafilaksji

Objawy kliniczne w anafilaksji wynikają z rozmieszczenia komórek efektorowych. Uboższe w tryptazę mastocyty MCT obecne są w nabłonku dróg oddechowych, ścianie pęcherzyków płucnych i błonie śluzowej jelita cienkiego, natomiast bogatsze w tryptazę mastocyty MCTC występują w skórze, spojówce, sercu, tkance okołonaczyniowej oraz błonie podśluzowej jelit. Stąd objawy dotyczą przede wszystkim skóry (pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, uogólniony rumień i świąd), układu oddechowego (zaburzenia oddychania, duszność, skurcz oskrzeli, obrzęk krtani, języka, zaburzenia mowy), układu sercowonaczyniowego (tachykardia, bradykardia, spadek ciśnienia tętniczego, zaburzenia rytmu serca, ostry epizod wieńcowy), przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka, kurczowe bóle brzucha, zaburzenia połykania, metaliczny posmak w ustach) oraz innych (ostry nieżyt nosa i spojówek, skurcze macicy – możliwość poronienia, ból i zawroty głowy).

**Tabela 3** Mediatorzy anafilaksji (5)

	Komórka tuczna	Granulocyt zasadochłonny
Aminy biogenne	histamina	histamina
Enzymy proteolityczne	tryptaza, karboksypeptydaza, chymaza, katepsyna G, elastaza, aktywator plazminogenu, renina, metaloproteaza 9	tryptaza, katepsyna G, elastaza
Inne enzymy	beta-heksozaminidaza, beta-glukuronidaza, arylsulfataza	beta-heksozaminidaza, beta-glukuronidaza, peroksydaza eozynofilowa
Proteoglikany	heparyna, siarczan chondroityny	heparyna, siarczan chondroityny
Cytokiny	IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, GM-CSF, TNF- $\alpha$ , czynnik wzrostu fibroblastów, czynnik wzrostu komórek pnia	IL-4, IL-8, IL-13, MIP-1alfa, zależny od IgE HRF
Metabolity kwasu arachidonowego	prostaglandyna D2, leukotrien C4, PAF	leukotrien C4, PAF
Białka podstawowe		bazogranulina, antygen 2D7, główne białko zasadowe (MBP), białko kationowe eozynofiliów (ECP), neurotoksyna pochodzenia eozynofilowego (EDN)

W ostatnim okresie zwraca się uwagę na rolę mastocytów mięśnia sercowego (human heart mast cells HHMCs) zlokalizowanych pomiędzy włóknami mięśniowymi, wzdłuż naczyń oraz w obrębie warstwy wewnętrznej tętnic, w rozwoju niewydolności krążenia i zgonu podczas anafilaksji (13). W badaniach in vitro wykazano aktywację HHMCs przez receptor powierzchniowy dla IgE (FcERI) po zadziałaniu ECP, substancji P, składowych dopełniacza C3a i C5a, przeciwciał antyIgE oraz anty-FcERI (14, 15). Na drodze IgE-niezależnej aktywacja HHMCs może zachodzić pod wpływem radiologicznych środków kontrastujących czy preparatów do znieczulenia ogólnego. Komórki te stanowią źródło tych samych mediatorów jak typowe mastocyty skóry i błon śluzowych.

**Tabela 4** Częstość reakcji alergicznych i anafilaksji w odpowiedzi na różne bodźce w populacji dziecięcej (6)

	Uogólniona reakcja alergiczna	Anafilaksja
Żywność	10,3%	56%
Leki	16,7%	5,2%
Jad owadów	12%	5,3%

Reakcja na wcześniej znany alergen	5,1%	21,1%
Mieszane czynniki	1,5%	1,7%
Przyczyna niezidentyfikowana	59,5%	31,6%

Uwalniane z nich bezpośrednio do naczyń wieńcowych histamina, LTC<sub>4</sub> i PGD<sub>2</sub> mogą powodować skurcz naczyń wieńcowych i niedokrwienie mięśnia sercowego. Potencjalnie mechanizm ten może odgrywać także rolę w innych poza anafilaksją chorobach układu krążenia (16). U osób starszych podwyższone ryzyko zgonów sercowych w przebiegu anafilaksji może być związane z akumulacją komórek tłuszczowych w otoczeniu płytek miażdżycowych. Niektórzy autorzy sugerują bezpośredni wpływ mediatorów uwalnianych z mastocytów serca w przebiegu anafilaksji na ostre epizody wieńcowe (zespół Kounis) (17). Dodatkowo leki stymulujące receptor H<sub>1</sub> mogą nasilać skurcz naczyń wieńcowych.

**Tabela 5** Czynniki wyzwalające anafilaksję z uwzględnieniem patomechanizmu i częstości

Częsta przyczyna anafilaksji	Rzadka przyczyna anafilaksji
<b>Mechanizm immunologiczny IgE- zależny</b>	
Antybiotyki betalaktamowe	Insulina
Karabapenemy	Siarczan protaminy
Chinolony	Streptokinaza
Leki przeciwgrzybicze	Miejscowe leki znieczulające (grupa–para)
	Szczepionki przeciwzakaźne i alergenowe
	Surowice, nasienie
<b>Mechanizm immunologiczny IgE-niezależny</b>	
Niesteroidowe leki przeciwzapalne	Metotreksat
Preparaty krwiopochodne : koncentraty krwinek, osocze, krioprecypitat, preparaty albumin, preparaty gammaglobulin	Tartrazyna
	Błony kuprofanowe dializatorów

Mechanizm nieimmunologiczny	
Jonowe środki kontrastujące	Niejonowe środki kontrastujące
Opiaty	Dożylne preparaty żelaza
Preparaty zwiotczające ogólnie	Polimyksyna B
	Pentamidyna
	Dekstran, mannitol

Według wytycznych Amerykańskiej Akademii Alergii Astmy i Immunologii (AAAAI) (18) kryteria anafilaksji są spełnione w razie wystąpienia w ciągu kilku minut do kilku godzin od zadziałania bodźca co najmniej jednej z trzech możliwych sytuacji:

1. Ostry początek objawów z manifestacją skórą i/lub błon śluzowych i objawami z co najmniej 1 narządu – układ oddechowy, spadek ciśnienia tętniczego, zaburzenia funkcji narządów końcowych
2. Co najmniej dwa spośród wymienionych objawów wkrótce po ekspozycji na prawdopodobny alergen: zajęcie skóry lub błon śluzowych, niewydolność oddechowa, spadek ciśnienia z towarzyszącymi objawami lub przedłużające się objawy żołądkowo-jelitowe
3. Spadek ciśnienia tętniczego po ekspozycji na znany, uczulający danego chorego alergen: spadek poniżej dolnej granicy normy dla wieku (tabela 6) (19) lub poniżej 30% w porównaniu do wartości wyjściowej.

**Tabela 6** Kryteria spadku ciśnienia tętniczego w anafilaksji

Wiek	Ciśnienie skurczowe
Donoszone noworodki	<60 mm Hg
Niemowlęta	< 70 mm Hg
Dzieci 1-10 lat	< 70 + (2x wiek dziecka w latach) mm Hg
Dorośli i dzieci > 10 roku życia	< 90 mm Hg

Klasyfikacja ciężkości objawów opiera się na ogólnie przyjętych skalach wg Muellera oraz Ringa i Messmera (tabela 7) (20).

W większości opracowań podkreśla się znaczenie obiektywnej oceny objawów klinicznych w badaniu lekarskim przez lekarza udzielającego pierwszej pomocy w czasie epizodu anafilaksji oraz konieczność monitorowania podstawowych parametrów życiowych (RR, tętno, oddech, PEF) u osób reagujących systemowo, nawet tylko reakcją skórą (18, 19, 20). Retrospektywana ocena objawów, oparta jedynie na danych od pacjenta może być obciążona dużym subiektywnym błędem wynikającym z poczucia lęku.

**Tabela 7** Klasyfikacja ciężkości ogólnoustrojowych objawów anafilaksji wg Muellera oraz Ringa i Messmera (20).

<b>Klasyfikacja Muellera</b>	
Stopień I	Uogólniona pokrzywka, świąd skóry, osłabienie lub niepokój
Stopień II	Jakikolwiek z wyżej wymienionych objawów i $\geq 2$ z następujących: obrzęk naczynioruchowy, uczucie ucisku w klatce piersiowej, nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha, zawroty głowy
Stopień III	Jakikolwiek z wyżej wymienionych objawów i $\geq 2$ z następujących: duszność, świszczący wydech, stridor, zaburzenia mowy, chryпка, osłabienie, splątanie, lęk przed śmiercią
Stopień IV	Jakikolwiek z wyżej wymienionych objawów i $\geq 2$ z następujących: spadek ciśnienia tętniczego krwi, zapaść, utrata przytomności, nietrzymanie moczu i stolca, sinica
<b>Klasyfikacja Ringa i Messmera</b>	
Stopień I	Uogólnione objawy skórne (np. rumień, uogólniona pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy)
Stopień II	Łagodne do umiarkowanych objawy ze strony układu oddechowego, sercowo-naczyniowego i/lub przewodu pokarmowego
Stopień III	Wstrząs anafilaktyczny, utrata przytomności
Stopień IV	Zatrzymanie czynności serca, bezdech

**Piśmiennictwo:**

- Golden DBK. What is anaphylaxis?. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2007, 7 : 331-336
- Bousquet J, Anto JM., Bachert C. i wsp. : Factors responsible for differences between symptomatic and asymptomatic subjects and patients presenting an IgE sensitization to allergens : a GA2LEN project. Allergy 2006, 61 : 671-680.
- Vadas P., Gold M., Perelman B., Liss GM. i wsp. : Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. N Engl J Med 2008, 358 : 28-35
- Simons. E. : Anaphylaxis. JACI 2008, 121 : S402-7
- Simons E., Frew AJ., Ansotegui IJ., Bochner BS. i wsp. : Risk assessment in anaphylaxis : current and future approaches. JACI 2007, 120 : S2-24.
- Braganza S.C., Acworth J.P., Mckinnon D.R.L., Peek J.E. i wsp.: Paediatric emergency department anaphylaxis: different patterns from adults. Arch. Dis. Child 2006, 91: 159-16
- Kemp. S.F. : Office approach to anaphylaxis : sooner better than later. Am J Med 2007, 120 : 664-668.
- Finkelman FD., Rothenberg ME., Brandt EB., Morris SC. i wsp. : Molecular mechanisms of anaphylaxis : lessons from studies with murine models. JACI 2005, 115 : 449-57,
- Strait RT., Morris SC., Finkelman FD. : Ig-G blocking antibodies inhibit IgE-mediated anaphylaxis in vivo through both antigen interception and Fc gamma RIIB cross-linking. J Clin Invest 2006, 116 : 833-841
- Luparello TJ., Stein M., Park CD. : Effect of hypothalamic lesions on rat anaphylaxis. Am J Physiol 1964, 207 : 911-914.)
- Leslie CA., Mathe AA. : Modification of guinea pig lung anaphylaxis by CNS perturbations. JACI 1989, 83 : 94-101
- Taylor ML., Sehgal D., Raffield M., Obiakor H. i wsp. : Demonstration the mast cells, T cells, and B cells bearing the activating kit mutations D816V occur in clusters within the marrow of patients with mastocytosis. J Mol Diagn 2004, 6 :335-42
- Marone G., Bova M., Detoraki A., Onorati AM i wsp. :The human heart as shock organ in anaphylaxis. Novartis found symp. 2004, 257 : 133-49
- Marone G., de Crescenzo G., Patella V., Granata F. i wsp. : Human heart mast cells : immunological characterization in situ and in vitro. [w:] Marone G., LichtensteinLM., Galli SJ. : Mast cells and basophils. Londyn, Academic Press, 2000, str 454
- Genovese A., Bouvet JP., Florio G., Lamparter-Schummert B. i wsp. : Bacterial immunoglobulin superantigen proteins A and L activate human heart mast cells by interacting with immunoglobulin E. Infect Immunol 2000, 68 : 5517-24
- Le TH., Coffman TM., A new cardiac MASTer switch for the renin-angiotensin system. J Clin Invest 2006, 116 : 866-9
- Kounis NG. : Kounis syndrome (allergic angina and allergic myocardial infarction) : a natural paradigm ? Int J Cardiol 2006, 110, 7-14.
- Sampson H.A., Munoz-Furlong A., Campbell R.L., Adkinson N.F. i wsp. : Second Symposium of a definition and management of anaphylaxis: summary report – Second National Institute of Allergy and Infectious Diseases/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. J Allergy Clin Immunol 2006, 117: 391-7
- Lieberman P., Kemp S.F., Oppenheimer J., Lang D.M. i wsp.: The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. J Allergy Clin Immunol 2005, 115: S483-523
- Bilo B.M., Rueff F., Mosbech H, Bonifazi F.i wsp.: Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. Allergy 2005, 60: 1339-1349

Zamknij

Drukuj