

Łukasz Błazowski¹⁻³, Ryszard Kurzawa¹, Paweł Majak⁴

Anafilaksja związana z pokarmem u dzieci – aktualny stan wiedzy

Food-induced anaphylaxis in children – state of art

¹ Klinika Alergologii i Pneumonologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Rabka-Zdrój, Polska

² Zakład Patofizjologii, Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski, Rzeszów, Polska

³ Oddział Pediatrii i Alergologii, Szpital Specjalistyczny, Jasło, Polska

⁴ Klinika Pneumonologii Dziecięcej, III Katedra Pediatrii, Uniwersytet Medyczny, Łódź, Polska

Adres do korespondencji: Łukasz Błazowski, Klinika Alergologii i Pneumonologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, OT w Rabce-Zdroju, ul. Prof. Jana Rudnika 3B, 34-700 Rabka-Zdrój,

e-mail: l.blazowski@gmail.com

Streszczenie

Anafilaksja związana z pokarmem jest najczęstszą formą anafilaksji oraz najczęstszą przyczyną zgonu z powodu ostrej reakcji nadwrażliwości u dzieci. Występuje najczęściej po przypadkowym spożyciu pokarmu, w wyniku inhalacji alergenu pokarmowego rozproszonego w powietrzu, po kontakcie alergenu ze skórą, a także w trakcie wykonywania prób prowokacyjnych z pokarmem. Obecnie nie ma zgodności co do uniwersalnej, klinicznej definicji anafilaksji, jak również jednolitej skali oceniającej stopień ciężkości jej przebiegu klinicznego. Ostatnie osiągnięcia diagnostyki molekularnej w alergologii pozwalają w wielu przypadkach na szczegółowe rozpoznanie cząsteczki alergenu odpowiedzialnej za wystąpienie anafilaksji. Wraz z rozwojem medycyny precyzyjnej definiowane są nowe fenotypy i endotypy anafilaksji. Przebieg anafilaksji jest całkowicie nieprzewidywalny i nawet początkowo łagodne objawy mogą zwiastować reakcję potencjalnie śmiertelną. Jednocześnie znaczną część natychmiastowych epizodów nadwrażliwości na pokarm stanowią reakcje łagodne, określane jako systemowe reakcje alergiczne. Na wystąpienie oraz ciężkość przebiegu klinicznego anafilaksji pokarmowej wpływają czynniki związane bezpośrednio z organizmem dziecka, choroby współistniejące, rodzaj i właściwości samego alergenu czy też obecność kofaktorów. Nieprzewidywalność przebiegu reakcji anafilaktycznej uzasadnia konieczność natychmiastowego leczenia, którego podstawę stanowi szybkie domięśniowe podanie adrenaliny, niezależnie od stopnia ciężkości anafilaksji. Opóźnienie w podaniu adrenaliny wiąże się z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu i zgonu. Właściwe i szybkie leczenie anafilaksji jest jeszcze bardziej istotne w okresie pandemii COVID-19, z racji utrudnionego dostępu do placówek medycznych, stąd w aktualnych wytycznych leczenia anafilaksji pokarmowej podkreśla się konieczność podania adrenaliny natychmiast po wystąpieniu pierwszych, nawet łagodnych, ale szybko postępujących objawów oraz zaleca się, aby chory posiadał przy sobie co najmniej dwie autostrzykawkę lub ampułkostrzykawkę z adrenaliną.

Słowa kluczowe: anafilaksja związana z pokarmem (pokarmowa), COVID-19, endotyp, fenotyp, molekuly alergenu

Abstract

Food-induced anaphylaxis is the most frequent type of anaphylaxis and the most common cause of fatal acute hypersensitivity reactions in children. It typically occurs after accidental food exposure, after inhalation of food allergen, cutaneous contact and controlled oral food challenge. There is no consensus on a universal clinical definition of anaphylaxis or a uniform symptoms severity score. Recent advances in molecular allergology allow, in many cases, the detailed identification of the allergenic molecule responsible for anaphylaxis. Along with the development of precision medicine, new phenotypes and endotypes of anaphylaxis are being defined. The anaphylaxis course is entirely unpredictable, and even initially mild symptoms may herald a potentially fatal reaction. At the same time, a significant proportion of immediate food hypersensitivity episodes are mild and known as systemic allergic reactions. The occurrence and severity of clinical course of food-induced anaphylaxis are influenced by factors related directly to the child, coexisting diseases, the type and the nature of the allergen, or the presence of cofactors. The unpredictable course of anaphylaxis justifies immediate treatment based on rapid intramuscular administration of adrenaline, regardless of severity. Delayed adrenaline administration is associated with higher incidence of severe course and death. Appropriate and prompt treatment of anaphylaxis is even more critical during the COVID-19 pandemic due to difficult access to medical facilities, hence current treatment plans for food-induced anaphylaxis emphasise the need to administer adrenaline immediately after the onset of the first, even mild, but rapidly progressive symptoms and recommend that the patient have at least two adrenaline autoinjectors.

Keywords: food-induced anaphylaxis, COVID-19, endotype, phenotype, allergen molecules

WSTĘP

Anafilaksja związana z pokarmem (*food-induced anaphylaxis*, FIA) jest najczęstszą formą anafilaksji u dzieci, a częstość hospitalizacji z powodu FIA, zwłaszcza u dzieci najmłodszych, rośnie lawinowo^(1,2). Anafilaksja związana z pokarmem występuje w większości po przypadkowym spożyciu pokarmu (najczęstsze źródła alergenowe w Polsce to białka mleka krowiego, białko jaja kurzego, orzeszki arachidowe, orzechy drzewne, sezam, ryby, pszenica), po inhalacji alergenu pokarmowego rozproszonego w powietrzu (ryby, pszenica, orzeszki arachidowe, orzechy drzewne), po kontakcie alergenu ze skórą (orzechy arachidowe, orzechy drzewne, ryby, białka mleka, białko jaja), a także w trakcie wykonywania prób prowokacyjnych z pokarmem w warunkach nadzoru medycznego (*oral food challenge*, OFC).

Kliniczna definicja anafilaksji powinna być podstawą rozpoznania, jednak wśród ekspertów nie ma zgodności co do jej uniwersalnego brzmienia⁽³⁻⁵⁾. Nie ma również jednolitej skali oceniającej ciężkość przebiegu klinicznego anafilaksji, a istniejące systemy znacznie się różnią pomiędzy sobą⁽⁶⁻¹⁰⁾. Z drugiej strony dzięki burzliwemu rozwojowi diagnostyki molekularnej w alergologii (*component-resolved diagnostics*, CRD) obserwuje się wyraźny postęp w rozpoznawaniu alergenu odpowiedzialnego za wystąpienie FIA. Ocena przeciwciał klasy immunoglobuliny E (IgE) swoistych w stosunku do molekuł alergenowych (właściwych alergenów) znajdujących się w głównym źródle alergenowym pozwoliła na zróżnicowanie poszczególnych alergenów pod względem ryzyka rozwoju ciężkiej anafilaksji⁽¹¹⁾. Ponadto CRD przyczyniła się do zdefiniowania nowych fenotypów i endotypów FIA zgodnie z założeniami medycyny precyzyjnej, zogniskowanej na konkretnego chorego⁽¹¹⁻¹⁵⁾.

Anafilaksja związana z pokarmem jest najczęstszą przyczyną zgonu z powodu ostrej reakcji alergicznej u dzieci⁽¹⁶⁾. Przebieg anafilaksji jest całkowicie nieprzewidywalny⁽¹⁷⁾ i nawet początkowo łagodne objawy mogą zwiastować reakcję potencjalnie śmiertelną⁽¹⁸⁾, a ponad połowa przypadków zgonów z powodu FIA wystąpiła u chorych, którzy mieli już wcześniejsze, łagodne reakcje na pokarm będący przyczyną śmiertelnej anafilaksji. Jednocześnie znaczna część natychmiastowych epizodów nadwrażliwości na pokarm to łagodne, zazwyczaj samoograniczające reakcje z dominacją objawów skórnych, takich jak pokrzywka wokół ust, łagodny obrzęk naczynioruchowy warg lub powiek czy świąd jamy ustnej^(15,19). Reakcje te, określane jako systemowe reakcje alergiczne (*systemic allergic reactions*, SAR)⁽¹⁰⁾, zazwyczaj mijają bez leczenia farmakologicznego, a w ich przebiegu nie obserwuje się objawów ze strony innych układów⁽²⁰⁾. W ocenie ryzyka wystąpienia oraz ciężkości przebiegu klinicznego FIA zawsze należy uwzględnić wpływ czynników związanych bezpośrednio z organizmem dziecka (np. płeć, wiek), współistniejące choroby z kręgu atopii, takie jak astma czy atopowe zapalenie skóry, rodzaj i właściwości samego alergenu oraz wpływ różnych kofaktorów anafilaksji^(17,21).

Nieprzewidywalność przebiegu reakcji anafilaktycznej uzasadnia konieczność natychmiastowego leczenia, którego naczelną zasadą jest szybkie domięśniowe podanie adrenaliny w każdym przypadku rozpoznanej anafilaksji, niezależnie od stopnia ciężkości. Opóźnienie w podaniu adrenaliny wiąże się z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu anafilaksji oraz zgonu⁽¹⁸⁾. Właściwe i szybkie leczenie anafilaksji jest jeszcze bardziej istotne w okresie pandemii COVID-19 (*coronavirus disease 19*), z racji utrudnionego dostępu do szpitalnych oddziałów ratunkowych, stąd w aktualnych wytycznych leczenia anafilaksji rygorystycznie podkreśla się konieczność podania adrenaliny natychmiast po wystąpieniu pierwszych, nawet łagodnych objawów oraz zaleca się, aby chory posiadał przy sobie co najmniej dwie autostrzykawkę lub ampułkostrzykawkę z adrenaliną⁽²²⁾.

EPIDEMIOLOGIA ANAFILAKSJI ZWIĄZANEJ Z POKARMEM

Według opublikowanych danych epidemiologicznych FIA stanowi 30–50% wszystkich przypadków anafilaksji, a w populacji pediatrycznej reprezentuje zdecydowaną większość reakcji⁽¹⁹⁾. Motosue i wsp. stwierdzili w swoim badaniu, że większość FIA miała miejsce w pierwszych 2 latach życia, z częstością 20 przypadków na 100 000 dzieci, natomiast największy wzrost liczby przypadków FIA, o 413% ($p < 0,001$), w badanym okresie (lata 2005–2014) dotyczył młodzieży w wieku 13–17 lat⁽¹⁹⁾. Najczęstszą przyczyną FIA wśród dzieci polskich (0–18 lat) są alergeny białka mleka krowiego, orzeszków arachidowych, jaja kurzego, orzechów drzew i ziaren. Zgony związane z nadwrażliwością na pokarm zdarzają się w każdym wieku, natomiast w populacji pediatrycznej stanowią większość zgonów z powodu anafilaksji. Występują najczęściej po przypadkowym spożyciu pokarmu, opisano również przypadki zgonu w trakcie OFC (mleko pieczone, orzeszki ziemne), a nawet po kontakcie białek mleka ze skórą^(16,23). Pomimo gwałtownego wzrostu częstości występowania FIA częstość zgonów w jej przebiegu w ostatnich latach się zmniejsza i jak wskazują Turner i wsp., wynosi 1,35–2,71 na milion osobołat⁽²⁾. Najczęstszą przyczyną zgonów spowodowanych FIA są orzechy arachidowe i orzechy drzew.

KLINICZNA DEFINICJA ANAFILAKSJI

Według stanowiska ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego anafilaksja jest ciężką, potencjalnie zagrażającą życiu, uogólnioną lub ogólnoustrojową reakcją nadwrażliwości⁽²⁴⁾. Rozszerzoną definicję, opartą na objawach klinicznych opublikowali w 2006 roku Sampson i wsp.⁽³⁾ i nadal jest ona stosowana w licznych publikacjach, budzi jednak zastrzeżenia wielu ekspertów^(4,5). Stąd też obecnie proponowana kliniczna definicja anafilaksji opiera się na kryteriach opublikowanych przez ekspertów World Allergy Organization⁽⁴⁾ oraz Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy⁽⁵⁾. Według tej definicji anafilaksję związaną z pokarmem można

1	Nagły początek choroby rozwijającej się po ekspozycji na alergen pokarmowy, obejmujący: • objawy ze strony skóry/błon śluzowych (uogólniona pokrzywka, rumień, świąd, obrzęk naczyńnioruchowy) oraz objawy ze strony co najmniej jednego z poniższych układów: • oddechowego (duszność, obturacja drzewa oskrzelowego, obrzęk w obrębie gardła/krtani) • sercowo-naczyniowego (spadek ciśnienia tętniczego, dysfunkcje związane ze zmniejszeniem perfuzji tkanek ośrodkowego układu nerwowego) • pokarmowego (uporczywe wymioty i/lub nasilone, kurczowe bóle brzucha)
	Każdy gwałtowny spadek ciśnienia tętniczego* i/lub nagła obturacja dolnych i/lub górnych dróg oddechowych, które wystąpiły po ekspozycji na alergen pokarmowy, niezależnie od obecności objawów skórnych

* Spadek ciśnienia tętniczego definiowany jest według wytycznych NIAID/FAAN (National Institute of Allergy and Infectious Disease i Food Allergy and Anaphylaxis Network)⁽³⁾ jako: <70 mm Hg u dzieci w wieku 1.–12. miesiąca życia; <70 mm Hg + 2 × wiek w latach u dzieci od 2. do 10. roku życia; <90 mm Hg u dzieci >10. roku życia.

Tab. 1. Kryteria kliniczne rozpoznania anafilaksji związanej z pokarmem^(3–5)

rozpoznać w przypadku spełnienia jednego spośród dwóch kryteriów klinicznych przedstawionych w tab. 1. Omawiając ostre reakcje alergiczne po spożyciu pokarmu, należy również zdefiniować SAR. Jak wskazują Cox i wsp., są to łagodne, wolno postępujące reakcje, wyłącznie ze strony jednego układu i ograniczone do objawów ze strony skóry/błon śluzowych (pokrzywka, niewielki obrzęk naczyńnioruchowy, rumień, świąd) lub układu pokarmowego (świąd jamy ustnej, nudności, ślinotok) albo górnych dróg oddechowych (łagodne objawy ze strony nosa/spojówek, świąd gardła)⁽¹⁰⁾.

STOPNIE CIĘŻKOŚCI ANAFILAKSJI

Określenie stopnia ciężkości anafilaksji warunkuje sposób jej leczenia i postępowanie z pacjentem. Opublikowano już kilkadziesiąt systemów oceny przebiegu klinicznego anafilaksji, z których żaden nie jest idealny i nie był walidowany w badaniach populacyjnych⁽²⁵⁾. Najbardziej znane, używane powszechnie systemy opublikowali w kolejności chronologicznej: Mueller (1966)⁽⁶⁾, Ring i Messmer (1977)⁽⁷⁾, Sampson (2003)⁽⁸⁾, Muraro i wsp. (2007)⁽⁹⁾ oraz Cox i wsp. (2017)⁽¹⁰⁾. Niestety, występują pomiędzy nimi znaczne różnice utrudniające jednolitą ocenę stopnia ciężkości (tab. 2). Przyczyny tych różnic są wielorakie: (i) niejednorodność populacji, które były podstawą do określenia danej skali; (ii) przyczyny wywołujące anafilaksję, m.in. jady owadów błonkoskrzydłych (Mueller), płyny koloidowe (Ring i Messmer), pokarmy (Sampson), szczepionki alergenowe (Cox i wsp.); (iii) fakt, że niektóre skale opierają się wyłącznie na opinii ekspertów, inne zaś na ocenie klinicznej w trakcie wykonywania prób prowokacyjnych z pokarmami; (iv) wykorzystywanie różnych definicji anafilaksji w czasie tworzenia poszczególnych systemów; (v) fakt, że część skal obejmuje tylko bardziej istotne objawy, inne natomiast zawierają szerokie spektrum objawów, w tym łagodne reakcje systemowe; (vi) częste występowanie transpozycji istotnych klinicznie objawów pomiędzy stopniami poszczególnych systemów, m.in. w zakresie objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego czy oddechowego^(6,8,10). Co więcej, żaden z tych systemów nie jest w pełni dostosowany do oceny stopnia ciężkości anafilaksji występującej po naturalnej ekspozycji na pokarm w homogennej populacji dziecięcej.

Układ	Objawy kliniczne	Mueller, 1966 ⁽⁶⁾	Ring i Messmer, 1977 ⁽⁷⁾	Sampson, 2003 ⁽⁸⁾
Pokarmowy	Świąd jamy ustnej	Brak	Brak	I
	Nudności	II	II	II
	Kurczowe bóle brzucha	II	II	Brak
	Uporczywe wymioty	II	III	III
	Biegunka	Brak	III	IV
Oddechowy	Objawy ze strony nosa	Brak	II	II
	Świąd gardła	Brak	Brak	III
	Chrypka	III	II	IV
	Obrzęk górnych dróg oddechowych	III	III	IV
	Stridor	Brak	Brak	IV
	Ucisk w klatce piersiowej/duszność	III	II	IV
	Łagodne/umiarkowane świsty	II	III	IV
	Ciężka obturacja dolnych dróg oddechowych	III	III	IV
	Ostra niewydolność oddechowa	IV	IV	V
Sercowo-naczyniowy	Nagły spadek ciśnienia tętniczego	IV	II	V
	Blade i „lejące przez ręce” dziecko	Brak	Brak	Brak
	Omdlenie	IV	Brak	Brak
	Ostra niewydolność serca	IV	IV	V

Tab. 2. Główne różnice pomiędzy najczęściej stosowanymi systemami oceny ciężkości przebiegu klinicznego anafilaksji (opracowanie własne)

Źródło alergenowe	Alergeny związane z ryzykiem rozwoju anafilaksji	Alergeny związane z ryzykiem rozwoju reakcji systemowej lub zespołu pyłkowo-pokarmowego
Orzech nerkowca	Ana o 3 (albumina 2S)	
Orzech laskowy	Cor a 8 (nsLTP) Cor a 9 (globulina 11S) Cor a 11 (globulina 7S) Cor a 14 (albumina 2S)	Cor a 1 (rodzina Bet v 1) Cor a 2 (profilina)
Orzech włoski	Jug r 1 (albumina 2S) Jug r 2 (globulina 7S) Jug r 3 (nsLTP) Jug r 4 (globulina 11S) Jug r 6 (globulina 7S)	Jug r 5 (rodzina Bet v 1) Jug r 8 (profilina)
Orzech arachidowy	Ara h 1 (globulina 7S) Ara h 2 (albumina 2S) Ara h 3 (globulina 11S) Ara h 6 (albumina 2S) Ara h 7 (albumina 2S) Ara h 9 (nsLTP) Ara h 14, 15 (oleozyna) Ara h 16, 17 (nsLTP)	Ara h 5 (profilina) Ara h 8 (rodzina Bet v 1)
Soja	Gly m 1 (nsLTP) Gly m 4 (rodzina Bet v 1) Gly m 5 (globulina 7S) Gly m 6 (globulina 11S) Gly m 8 (albuminy 2S)	Gly m 3 (profilina)
Sezam	Ses i 1 (albumina 2S) Ses i 2 (albumina 2S) Ses i 3 (globulina 7S) Ses i 6 (globulina 11S) Ses i 7 (globulina 11S)	Ses i 8 (profilina)
Pszenica	Tri a 14 (nsLTP) Tri a 19 (ω-5 gliadyna) Tri a 26 (glutenina HMW) Tri a 36 (glutenina LMW) Tri a aA_TI (Tri a 15, 28, 29, 30) Tri a gliadin (Tri a 19, 20, 21)	Tri a 12 (profilina)
Kiwi	Act d 1 (aktynidyna) Act d 2 (TLP) Act d 5 (kiwelina) Act d 10 (nsLTP) Act d 12 (globulina 11S) Act d 13 (albumina 2S)	Act d 8 (rodzina Bet v 1) Act d 9 (profilina)
Brzoskwinia	Pru p 2 (TLP) Pru p 3 (nsLTP) Pru p 7 (białko regulowane przez giberelinę)	Pru p 1 (rodzina Bet v 1) Pru p 4 (profilina)
Jabłko	Mal d 2 (TLP) Mal d 3 (nsLTP)	Mal d 1 (rodzina Bet v 1) Mal d 4 (profilina)
Seler	Api g 2 (nsLTP-1) Api g 6 (nsLTP-2)	Api g 1 (rodzina Bet v 1)
Pomidor	Sola l 3 (nsLTP-1) Sola l 6 (nsLTP-2) Sola l 7 (nsLTP-1)	Sola l 1 (profilina) Sola l 4 (rodzina Bet v 1)
Mleko krowie	Bos d 4 (α-laktalbumina) Bos d 5 (β-laktoglobulina) Bos d 8 (kazeina)	Bos d 2 (lipokalina) Bos d 6 (albumina surowicza) Bos d (laktoferyna)
Jajo kurze	Gal d 1 (owomukoid) Gal d 2 (owoalbumina) Gal d 4 (lizozym)	Gal d 3 (owotransferyna) Gal d 5 (liwetyna)
Dorsz	Gad c 1 (parwalbumina) Gad m 1 (parwalbumina) Gad m 2 (enolaza) Gad m 3 (aldolaza)	
Krewetka	Pen m 1 (tropomiozyna) Pen m 2 (kinaza argininowa) Pen m 3 (lekkie łańcuch miozyny) Pen m 4 (sarkoplazmatyczne białko wiążące wapń) Cra c 6 (troponina C)	

HMW – high molecular weight, wysokocząsteczkowa (glutenina); **LMW** – low molecular weight, niskocząsteczkowa (glutenina); **nsLTP** – non-specific lipid transfer proteins; białka przenoszące lipidy; **TLP** – thaumatin-like protein, białko taumatynopodobne.

Tab. 3. Alergeny pokarmowe (molekuły alergenowe) związane z dużym ryzykiem rozwoju anafilaksji, reakcji systemowej lub zespołu pyłkowo-pokarmowego (opracowanie własne)

DIAGNOSTYKA ALERGENU ODPOWIEDZIALNEGO ZA WYSTĄPIENIE ANAFILAKSJI

Metodą referencyjną diagnostyki alergii IgE-zależnej na pokarm jest próba prowokacji pokarmem (OFC) wykonana w warunkach zabezpieczenia medycznego. Jednak w przypadku anafilaksji związanej z pokarmem OFC ma mniejsze znaczenie, a nawet – ze względów bezpieczeństwa – może być przeciwwskazana^(17,26). Ekspertcy uważają, że ciężkość przebiegu klinicznego anafilaksji w trakcie OFC nie odzwierciedla przebiegu klinicznego anafilaksji naturalnej (*real-life*), gdyż OFC zawsze jest przerywana przy pierwszych, zwykle łagodnych objawach, nie daje więc możliwości oceny pełnego obrazu FIA⁽²³⁾. Równocześnie przebycie epizodu anafilaksji na dany pokarm w przeszłości nie determinuje wystąpienia anafilaksji w trakcie OFC⁽²⁶⁾.

W przypadku wykazania jednoznacznego związku ekspozycji na określony pokarm w wywiadzie z obrazem klinicznym anafilaksji rozpoznanie alergenu odpowiedzialnego za wystąpienie FIA zazwyczaj nie nastręcza trudności. W celu ostatecznego potwierdzenia oznacza się stężenie alergenowo swoistych IgE (sIgE) w stosunku do źródła alergenowego oraz – po uwzględnieniu potrzeby i bezpieczeństwa wykonania – przeprowadza się punktowe testy skórne z ekstraktami i/lub punktowe testy natywne z danym pokarmem. Jednak nawet w przypadku pewności co do źródła alergenowego powyższe badania nie dostarczają odpowiedzi, jaka molekula alergenowa jest odpowiedzialna za wywołanie FIA, a dokładne określenie alergenu na poziomie molekularnym jest niezwykle istotne w określeniu ryzyka wystąpienia anafilaksji w przyszłości. Ponadto w wielu przypadkach dostępny wywiad nie jest zbyt przejrzysty, często pacjent przed wystąpieniem objawów spożywał równocześnie kilka pokarmów, a badania sIgE w stosunku do źródła alergenowego nie są precyzyjne. Wówczas niezbędne jest zastosowanie jednej z metod diagnostyki molekularnej (CRD), dzięki której możemy oznaczyć sIgE w stosunku do molekuł alergenowych, czyli właściwych alergenów⁽²⁷⁾. CRD nie tylko daje nam możliwość dokładnego określenia konkretnego alergenu spośród wielu zawartych w danym źródle alergenowym, ale także pozwala na ocenę ryzyka wystąpienia anafilaksji po kolejnej, przypadkowej ekspozycji na dany alergen lub – w przypadku dużej homologii – na alergeny reagujące krzyżowo⁽²⁸⁾. Listę molekuł alergenowych związanych z dużym ryzykiem rozwoju ciężkich reakcji systemowych lub zespołu pyłkowo-pokarmowego przedstawiono w tab. 3.

FENOTYPY ANAFILAKSJI

Dotychczas opisano kilka fenotypów anafilaksji, jednak wyłącznie w zależności od czasu jej wystąpienia (anafilaksja jednofazowa, dwufazowa), od alergenu, który wywołał reakcję, lub od stopnia ciężkości reakcji^(13,14). Tymczasem anafilaksja związana z pokarmem jest wybitnie heterogenna,

w wyniku czego obraz kliniczny różni się istotnie nie tylko pomiędzy epizodami u tego samego chorego, ale nawet w przypadku tego samego alergenu będącego przyczyną anafilaksji. Różnorodność reakcji warunkuje wiele czynników, m.in.: zróżnicowany wiek pacjentów, różna dawka alergenu, współistnienie chorób z kręgu atopii czy też obecność kofaktorów⁽²⁵⁾. Oczywiście jest zatem, że nie ma obecnie klinicznie użytecznych czynników predykcyjnych ciężkiego przebiegu anafilaksji^(15,17).

Chong i wsp. uważają, że w przebiegu FIA zaangażowane są inne mechanizmy patofizjologiczne niż w przypadku anafilaksji wywołanych przez inne alergeny i jest prawdopodobne, że istnieją fenotypy oparte na reakcjach stereotypowych, które warunkują ciężkość przebiegu klinicznego⁽¹⁵⁾. Istotnie, analiza 505 przypadków anafilaksji związanej z pokarmem, które wystąpiły w homogennej populacji dzieci w wieku 0–18 lat leczonych w Klinice Alergologii i Pneumonologii w Rabce-Zdroju⁽¹²⁾, wykazała, że epizody FIA naturalnie grupują się w dwa fenotypy (klastry) o różnej ciężkości obrazu klinicznego, a co ważniejsze, badania te potwierdzają wysoką stabilność w czasie obu fenotypów opartych na obrazie klinicznym pierwszego epizodu anafilaksji (fenotyp z objawami łagodnymi jest stabilny w 90%, a fenotyp z objawami ciężkimi w 70%). Należy jednak pamiętać, że pomimo dużej powtarzalności obrazów klinicznych FIA przebieg odpowiednio 10% i 30% kolejnych reakcji jest całkowicie nieprzewidywalny, stąd natychmiastowe podanie adrenalinu stanowi podstawę leczenia każdego przypadku anafilaksji, niezależnie od stopnia ciężkości⁽¹⁸⁾.

ENDOTYPY ANAFILAKSJI

Współczesna medycyna precyzyjna, dostosowana do konkretnego chorego, i jej wymagania sprawiają, że określenie endotypu choroby jest niezwykle pożądane. Większość reakcji anafilaktycznych jest mediowana przez przeciwciała IgE, chociaż możliwy jest alternatywny, niezależny od IgE patomechanizm, polegający na uwolnieniu mediatorów zapalnych bezpośrednio z komórek tucznych i bazoofilów lub na drodze aktywacji dopełniacza. Dwa ostatnie mechanizmy, spotykane głównie w przypadkach reakcji po podaniu leków czy środków radiokontrastowych, nie są do końca jasne, a główne informacje pochodzą z badań na modelu zwierzęcym⁽¹⁴⁾. W anafilaksji związanej z pokarmem endotyp inny niż IgE-zależny stanowi niesłychaną rzadkość. Niezwykła heterogenność i nieprzewidywalność anafilaksji sprawiają, że usilnie poszukuje się endotypów, które umożliwiłyby predykcję wystąpienia ciężkiego przebiegu reakcji. Wykonane w klinice autorów badania z wykorzystaniem metod diagnostyki molekularnej pozwoliły na wyodrębnienie w grupie 237 dzieci w wieku 0–18 lat endotypu FIA o największym ryzyku ciężkiego przebiegu, jakim jest monowalentne uczulenie na Ana o 3, albuminę 2S pochodzącą z orzecha nerkowca, bez współistnienia uczulenia na inne alergeny pokarmowe⁽¹¹⁾. Kolejne lata przyniosą zapewne więcej informacji o innych endotypach FIA.

Adrenalina 0,1% (1:1000): 1 ampułka = 1 mg = 1 ml		
Dawkowanie		Uwagi
0,01 mg/kg m.c./dawkę Maksymalna pojedyncza dawka <i>i.m.</i> 0,5 mg		Podanie DOMIĘŚNIOWE
Masa ciała	Dawka	<ul style="list-style-type: none"> • Bez rozcieńczania • W przednio-boczną powierzchnię środkowej części mięśnia czworogłowego uda
10 kg	0,1 mg = 0,1 ml	
20 kg	0,2 mg = 0,2 ml	
30 kg	0,3 mg = 0,3 ml	
40 kg	0,4 mg = 0,4 ml	
50 kg i więcej	0,5 mg = 0,5 ml	

Tab. 4. Zasady dawkowania adrenaliny 1:1000 (opracowanie własne)

Ampułkostrzykawka 0,3 µg/0,3 ml		
		Uwagi
Adrenalina WZF 0,3 µg/0,3 ml		Podanie DOMIĘŚNIOWE
Dorośli i dzieci ≥30 kg m.c. (wg Charakterystyki Produktu Leczniczego)		<ul style="list-style-type: none"> • W przednio-boczną powierzchnię środkowej części mięśnia czworogłowego uda
Autowstrzykiwacz		
		Uwagi
EpiPen Jr 0,15 mg/dawkę		Podanie DOMIĘŚNIOWE
Dzieci od 15 kg m.c. do 25 kg m.c.		<ul style="list-style-type: none"> • W przednio-boczną powierzchnię środkowej części mięśnia czworogłowego uda
EpiPen Senior 0,3 mg/dawkę		
Dzieci >25 kg m.c. i dorośli		

Tab. 5. Zasady dawkowania adrenaliny w ampułkostrzykawce/ autowstrzykiwaczu (opracowanie własne)

Adrenalina 0,1% (1:1000): 1 ampułka = 1 mg = 1 ml		
Sposób podania	Sposób przygotowania roztworu, który zawiera 1 µg/ml (1:1 000 000) adrenaliny	Szybkość podawania roztworu 1 µg/ml
Ciągły wlew <i>i.v./i.o.</i>	Dodanie 1 mg (1 ml) adrenaliny (1:1000) do 1000 ml 0,9% NaCl	$v = 0,1$ ml roztworu/kg m.c./min, co jest równoważne dawce 0,1 µg/kg m.c./min

Tab. 6. Zasady dawkowania i podawania adrenaliny w powolnej infuzji donaczyniowej/doszpikowej⁽⁵⁾

Adrenalina 0,1% (1:1000): 1 ampułka = 1 mg = 1 ml		
Sposób podania	Sposób przygotowania roztworu, który zawiera 20 µg/ml adrenaliny	Dawka roztworu 20 µg/ml
Bolus <i>i.v./i.o.</i>	Dodanie 1 mg (1 ml) adrenaliny (1:1000) do 49 ml 0,9% NaCl	2 µg/kg m.c., co jest równoważne dawce 0,1 ml roztworu/kg m.c. Jeżeli brak poprawy: 4 µg/kg m.c., co jest równoważne dawce 0,2 ml roztworu/kg m.c.

Tab. 7. Zasady dawkowania i podawania adrenaliny w bolusie donaczyniowym/doszpikowym⁽⁵⁾

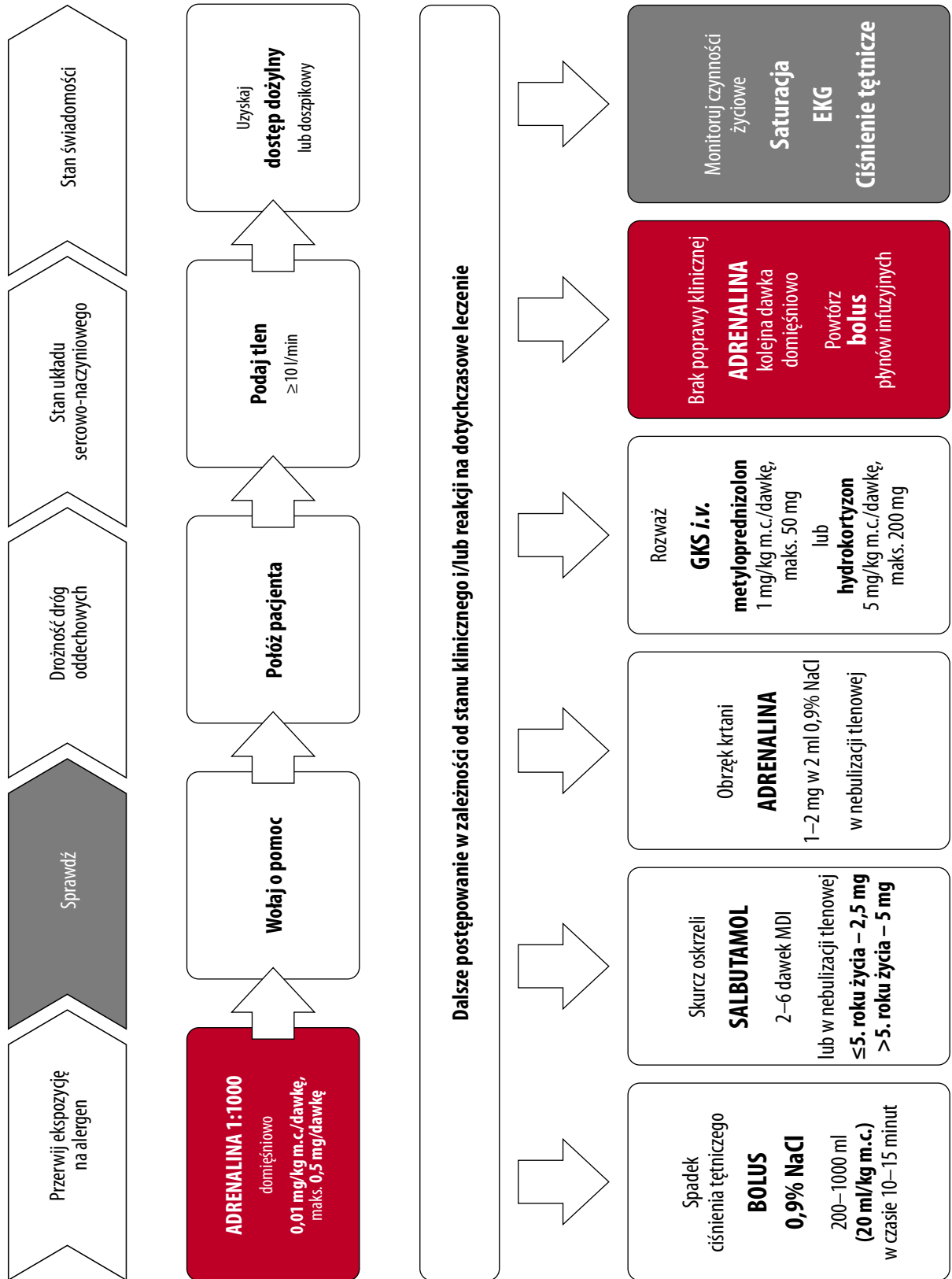
CZYNNIKI ZWIĄZANE Z CIĘŻKIM PRZEBIEGIEM KLINICZNYM ANAFILAKSJI

Anafilaksja – z definicji – jest reakcją potencjalnie śmiertelną, jednak większość natychmiastowych epizodów po spożyciu pokarmu ma przebieg łagodny lub umiarkowany^(1,19,20). Dominują w nich objawy skórne (pokrzywka, ograniczony obrzęk naczynioruchowy) oraz łagodne objawy ze strony przewodu pokarmowego (świąd jamy ustnej, nudności, ślinotok, pojedyncze wymioty). W zdecydowanej większości są to objawy samoograniczające, ustępujące często bez stosowania jakiegokolwiek farmakoterapii⁽²⁰⁾. Z drugiej strony nieprzewidywalność przebiegu reakcji anafilaktycznej determinuje niezwykłą ostrożność w ocenie rokowania rozpoczynającego się epizodu, który po kilku minutach może zagrażać życiu chorego.

Analizowano różne czynniki, które mogłyby wpływać na ciężkość przebiegu anafilaksji: predyspozycje genetyczne, czynniki zależne od właściwości danego alergenu czy związane z samym pacjentem (płeć, wiek, obecność innych chorób atopowych, takich jak astma czy atopowe zapalenie skóry, nadwrażliwość na wiele pokarmów). FIA występuje częściej u chłopców, u których cechuje się także cięższym przebiegiem klinicznym⁽²¹⁾. W wielu opracowaniach podkreśla się większe ryzyko ciężkiej anafilaksji – związanej głównie z występowaniem objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego i ośrodkowego układu nerwowego – w przypadku dzieci starszych, a zwłaszcza młodzieży w porównaniu z niemowlętami i dziećmi przedszkolnymi^(12,19,29). Natomiast niejednoznaczne wyniki dotyczą astmy jako czynnika ryzyka ciężkiej anafilaksji. Jakkolwiek źle kontrolowana astma zdecydowanie pogarsza sam przebieg reakcji⁽²⁹⁾, to jednak w dużych badaniach epidemiologicznych nie potwierdzono większego ryzyka ciężkiego obrazu klinicznego anafilaksji u pacjentów z rozpoznaną astmą^(17,21). Nie wykazano również zależności pomiędzy występowaniem atopowego zapalenia skóry a ciężkim przebiegiem anafilaksji^(11,12,21). Także uczulenie, a nawet alergia na liczne pokarmy nie wydają się czynnikami zwiększającymi ryzyko ciężkiej FIA. Odwrotnie, ryzyko takiej reakcji zwiększa uczulenie monowalentne, zwłaszcza na istotne molekuły alergenowe (głównie albuminy 2S)^(11,12). W wielu pracach podkreśla się też rolę wysiłku fizycznego jako czynnika ryzyka ciężkiego przebiegu FIA^(12,16,21).

KOFAKTORY ANAFILAKSJI

W wielu przypadkach reakcje anafilaktyczne nigdy by nie wystąpiły, gdyby nie czynniki (kofaktory), które ułatwiły i przyspieszyły ich rozwój. Do najczęściej wymienianych kofaktorów należą: wysiłek fizyczny, alkohol, infekcja, menstruacja oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne. W przypadku dzieci zdecydowanie najbardziej istotnym kofaktorem jest wysiłek fizyczny, zwłaszcza intensywny, który może mieć miejsce nawet do kilku godzin przed spożyciem lub po spożyciu pokarmu. Często pokarm zawierający dany



EKG – elektrokardiogram; **GKS** – glikokortykosteroid; **MDI** – metered dose inhaler, inhalator z odmierzaną dawką.

alergen był przez chorego wcześniej tolerowany, a anafilaksja wystąpiła dopiero wówczas, gdy spożyciu tego pokarmu towarzyszył wysiłek fizyczny.

Patofizjologia anafilaksji zależnej od pokarmu i indukowanej wysiłkiem (*food-dependent exercise-induced anaphylaxis*, FDEIA) nie jest jasna, a teorie dotyczące jej rozwoju nie są spójne. Natomiast niezwykle istotny jest fakt, że FDEIA występuje głównie u starszych dzieci i w większości wiąże się z ciężkim przebiegiem klinicznym⁽¹²⁾. Alergeny, które często są odpowiedzialne za wystąpienie FDEIA, to alergen pszenicy Tri a 19 (omega-5-gliadyna) oraz alergen z rodziny białek przenoszących lipidy (*non-specific lipid transfer proteins*, nsLTP), występujące głównie w owocach, warzywach, orzechach drzewnych, roślinach strączkowych i ziarnach⁽²⁸⁾.

LECZENIE ANAFILAKSJI

Podjęcie leczenia natychmiast po rozpoznaniu reakcji anafilaktycznej ma kluczowe znaczenie dla życia chorego. Ze względu na nieprzewidywalność przebiegu klinicznego w każdym stopniu anafilaksji rekomenduje się podanie adrenaliny jako najważniejszego leku odwracającego większość patomechanizmów zaangażowanych w jej rozwój. Każde dziecko zagrożone wystąpieniem FIA powinno być zaopatrzone w adrenalinę w postaci autowstrzykiwacza lub ampułkostrzykawki. Co więcej, w związku z pandemią COVID-19, która wiąże się z utrudnieniem dostępu do placówek medycznych, w najnowszych algorytmach postępowania w anafilaksji podkreśla się konieczność podania adrenaliny natychmiast po wystąpieniu pierwszych, nawet łagodnych objawów oraz zaleca się zaopatrzenie każdego pacjenta z uczuleniem na istotne alergeny pokarmowe nie tylko w jeden, ale co najmniej w dwa autowstrzykiwacze z adrenaliną⁽²²⁾.

Adrenalinę podaje się domięśniowo w mięsień czworogłowy uda, przednio-boczną powierzchnię jego środkowej części. W przypadku braku poprawy klinicznej dopuszcza się podanie drugiej i trzeciej dawki adrenaliny domięśniowo w odstępach 5–15-minutowych. Jeżeli są wskazania, dalsze podawanie adrenaliny powinno być prowadzone drogą wlewu donaczyniowego lub doszypikowego (w zależności od uzyskanego dostępu) przy użyciu pompy infuzyjnej, najlepiej w warunkach oddziału intensywnej opieki medycznej. Wyjątkowo, w przypadku zatrzymania krążenia, w czasie akcji resuscytacyjnej można podać donaczyniowy bolus adrenaliny. Dawki adrenaliny *i.m./i.v.* oraz zasady ich przygotowania przedstawiono w tab. 4–7. Zasady postępowania w anafilaksji u dzieci zostały zaprezentowane w algorytmie na ryc. 1. Należy pamiętać, że skuteczne leczenie reakcji anafilaktycznej opiera się zawsze na działaniu zespołowym z wymogiem okresowego ćwiczenia zasad postępowania wraz z całym zespołem pielęgniarsko-lekarskim⁽³⁰⁾.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

1. Michelson KA, Dribin TE, Vyles D et al.: Trends in emergency care for anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8: 767–768.
2. Turner PJ, Campbell DE, Motosue MS et al.: Global trends in anaphylaxis epidemiology and clinical implications. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8: 1169–1176.
3. 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.
4. Turner PJ, Worm M, Ansotegui IJ et al.; WAO Anaphylaxis Committee: Time to revisit the definition and clinical criteria for anaphylaxis? *World Allergy Organ J* 2019; 12: 100066.
5. Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCI): Anaphylaxis Clinical Update 2016. Available from: https://www.allergy.org.au/images/ASCI_HP_Guidelines_Acute_Management_Anaphylaxis_2020.pdf [cited: 15 May 2020].
6. Mueller HL: Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J Asthma Res* 1966; 3: 331–333.
7. Ring J, Messmer K: Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977; 1: 466–469.
8. Sampson HA: Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics* 2003; 111: 1601–1608.
9. 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.
10. Cox LS, Sanchez-Borges M, Lockey RF: World Allergy Organization systemic allergic reaction grading system: is a modification needed? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 58–62.e5.
11. Blazowski L, Majak P, Kurzawa R et al.: Food allergy endotype with high risk of severe anaphylaxis in children – monosensitization to cashew 2S albumin Ana o 3. *Allergy* 2019; 74: 1945–1955.
12. Blazowski L, Jerzynska J, Kurzawa R et al.: Cluster analysis of 505 real-life food-induced anaphylaxis in children reveals two stable clinical phenotypes. *Allergy* 2021. DOI: 10.1111/all.14705.
13. Pouessel G, Dubus JC, Lejeune S et al.: Description of two anaphylaxis phenotypes in children: the utility of a clustering analysis approach. *Allergy* 2020; 75: 2671–2674.
14. Muraro A, Lemanske RF Jr, Castells M et al.: Precision medicine in allergic disease – food allergy, drug allergy, and anaphylaxis – PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy* 2017; 72: 1006–1021.
15. Chong KW, Ruiz-Garcia M, Patel N et al.: Reaction phenotypes in IgE-mediated food allergy and anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020; 124: 473–478.
16. Pouessel G, Beaudouin E, Tanno LK et al.; Allergy Vigilance Network*: Food-related anaphylaxis fatalities: analysis of the Allergy Vigilance Network* database. *Allergy* 2019; 74: 1193–1196.
17. Turner PJ, Baumert JL, Beyer K et al.: Can we identify patients at risk of life-threatening allergic reactions to food? *Allergy* 2016; 71: 1241–1255.
18. Shaker MS, Wallace DV, Golden DBK et al.: Anaphylaxis – a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145: 1082–1123.
19. Motosue MS, Bellolio MF, Van Houten HK et al.: National trends in emergency department visits and hospitalizations for food-induced anaphylaxis in US children. *Pediatr Allergy Immunol* 2018; 29: 538–544.
20. Turner PJ, DunnGalvin A, Hourihane JO: The emperor has no symptoms: the risks of a blanket approach to using epinephrine autoinjectors for all allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4: 1143–1146.
21. Worm M, Francuzik W, Renaudin JM et al.: Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: an analysis of data from The European Anaphylaxis Registry. *Allergy* 2018; 73: 1322–1330.

22. Casale TB, Wang J, Nowak-Wegrzyn A: Acute at home management of anaphylaxis during the Covid-19 pandemic. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8: 1795–1797.
23. Grabenhenrich LB, Reich A, McBride D et al.: Physician's appraisal vs documented signs and symptoms in the interpretation of food challenge tests: the EuroPrevall birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol* 2018; 29: 58–65.
24. Kruszewski J, Błażowski Ł, Grzelewska-Rzymowska I et al.: Anafilaksja. Stanowisko Panelu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. *Medycyna Praktyczna, Warszawa–Kraków* 2009.
25. Muraro A, Fernandez-Rivas M, Beyer K et al.: The urgent need for a harmonized severity scoring system for acute allergic reactions. *Allergy* 2018; 73: 1792–1800.
26. Turner PJ, Wainstein BK: Crossing the threshold: can outcome data from food challenges be used to predict risk of anaphylaxis in the community? *Allergy* 2017; 72: 9–12.
27. Błażowski Ł: Podstawy diagnostyki molekularnej w alergologii. In: Pawliczak R (ed.): *Alergologia – kompendium*. Termedia, Poznań 2018: 315–321.
28. Błażowski Ł, Kurzawa R: Wielokrotna, zależna od pokarmu anafilaksja indukowana wysiłkiem. Przydatność diagnostyki opartej na komponentach alergenowych. In: Kruszewski J (ed.): *Analiza przypadków klinicznych w alergologii. Leczenie farmakologiczne w praktyce polskich lekarzy. Cz. II*. PZWL, Warszawa 2018: 85–93.
29. Turner PJ, Jerschow E, Umasunthar T et al.: Fatal anaphylaxis: mortality rate and risk factors. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 1169–1178.
30. Błażowski Ł, Rogala B, Cichocka-Jarosz E et al.: Anafilaksja. Sytuacje szczególne. *Alergol Pol* 2014; 1 Suppl 1: S1–S10.