

# Anafilaksja u dzieci

## Anaphylaxis in children

Ewa Cichočka-Jarosz

Klinika Chorób Dzieci Katedry Pediatrii Uniwersytetu Jagiellońskiego *Collegium Medicum*,  
kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jacek J. Pietrzyk

Post Dermatol Alergol 2009; XXVI, 5: 357–360

**Słowa kluczowe:** anafilaksja, dzieci, czynniki ryzyka, patomechanizm, definicja, interwencja.

### Abstract

Anaphylaxis, though rare, is an increasing emergency especially in children and remains under-diagnosed and under-treated. Boys outnumber girls by 3 : 2 in preschool children, but from the age of 15 females predominate. Food is the main trigger of anaphylaxis in children with the commonest being nuts and milk. The diagnosis is primarily based on the clinical history and clinical criteria. The most to less frequent symptoms concern dermatological, respiratory, gastrointestinal and cardiovascular ones, respectively. Emergency management requires the life support ABCDE approach. Intramuscular adrenalin, repeated as required, is a drug of choice in the case of a severe systemic reaction. Intravenous fluids, oxygen and a certain position of the patient are the next steps of the treatment. When recovered, at the discharge from hospital, the child should be given a prescription for auto-injection with adrenalin and trained (together with his family) how to use it. After a systemic reaction it is obligatory to refer the child to a specialist allergy clinic for careful diagnosis. There is a necessity of constant education and regular assessment of doctors, nurses, patients and their families for adherence with present recommendations.

**Key words:** anaphylaxis, children, risk factors, pathomechanism, definition, intervention.

Anafilaksja – ciężka, potencjalnie zagrażająca życiu, gwałtownie przebiegająca reakcja układu w odpowiedzi na różne bodźce, mimo stale pogłębianej wiedzy, stanowi nadal trudne wyzwanie w praktyce klinicznej. Główne ograniczenia wynikają z braku czułych, powszechnie dostępnych metod diagnostycznych potwierdzających epizod anafilaksji oraz braku możliwości wyróżnienia spośród osób uczulonych na dany alergen tych, dla których ekspozycja na określony czynnik stanowi ryzyko wystąpienia reakcji zagrażającej życiu. Ograniczenia te sprawiają, że anafilaksja od jej pierwszego opisu ponad 100 lat temu, mimo ogromnego postępu wiedzy, jest jednostką „niedodiagnozowaną” we współczesnej medycynie. Pacjenci z wywiadem anafilaksji pozostają już zawsze w grupie potencjalnego ryzyka wystąpienia kolejnego epizodu. Chociaż największa liczba nowych zachorowań dotyczy dzieci i młodzieży, to dane epidemiologiczne poświęcone anafilaksji u dzieci są nieliczne. Pochodzą one głównie z badań populacyjnych, rozpoznania podczas hospitalizacji na oddziałach ratunkowych na podstawie klasyfikacji chorób

wg ICD 9 oraz liczbie przepisanych recept na adrenalinę. Większość danych wskazuje na zwiększenie rozpoznania anafilaksji w grupie dzieci i młodocianych w ostatniej dekadzie. W Wielkiej Brytanii w ostatnich 5 latach zapadalność standaryzowana do płci i wieku zwiększyła się o 19%, z 6,7 do 7,9/100 tys. osób na rok [1]. Zwiększyła się także liczba hospitalizacji z powodu anafilaksji we wszystkich grupach wiekowych [2]. Liczba zgonów zgłaszana z poszczególnych krajów jest różna. Przykładowo, w Wielkiej Brytanii w latach 1999–2006 odnotowano 48 zgonów, w tym 7 u dzieci poniżej 11. roku życia [3], w Australii w latach 1998–2003 wśród 117 dzieci z rozpoznaniem anafilaksji odnotowano 1 zgon [4]. Na podstawie dużego wielośrodkowego badania kohortowego GA<sup>2</sup>LEN wyróżniono prawdopodobne czynniki mogące warunkować wystąpienie anafilaksji [5]. Do najważniejszych z nich u dzieci zalicza się: rodzaj alergenu, choroby współistniejące, płeć oraz warunki socjoekonomiczne [6]. Większość prac poświęconych analizie przypadków anafilaksji u dzieci wskazuje na dominujący udział alergenów pokarmowych,

**Adres do korespondencji:** Klinika Chorób Dzieci Katedry Pediatrii Uniwersytetu Jagiellońskiego *Collegium Medicum*, ul. Wielicka 265, 30-663 Kraków, tel. +48 12 658 02 56, faks +48 12 658 44 46

wśród których jako główną przyczynę, w tym także zgonów (wg niektórych autorów zwłaszcza u chorych z obniżoną aktywnością enzymatyczną acetylohydrolazy PAF) [7], pozostają orzechy ziemne, a w dalszej kolejności inne gatunki orzechów, białko mleka krowiego, białko jaja kurzego, ryby, świeże owoce [4, 8–10]. Dodatkowym czynnikiem nasilającym objawy anafilaksji pokarmowej może być wysiłek fizyczny (*food dependent exercise induced anaphylaxis* – FDEIA), podczas którego zwiększa się przepływ krwi, obniża próg degranulacji mastocytów i zmienia aktywność autonomicznego układu nerwowego. Leki, użądlenia owadów błonkoskrzydłych, lateks i alergen inhalacyjny są u dzieci znacznie rzadziej przyczyną anafilaksji w porównaniu z chorymi dorosłymi. Do chorób współistniejących mających istotny wpływ na ciężkość przebiegu anafilaksji należy przede wszystkim astma oskrzelowa, chociaż mało jest badań dokumentujących to zjawisko u dzieci i młodzieży. Bardzo rzadko u dzieci występuje układowa mastocytoza będąca czynnikiem ryzyka ciężkiej anafilaksji. Do 15. roku życia anafilaksję obserwuje się częściej wśród chłopców. Niezalecane u chorych z anafilaksją leki z grupy niekardioselektywnych  $\beta$ -adrenolityków oraz inhibitorów ACE są u dzieci stosowane znacznie rzadziej niż u dorosłych. Zgodnie z nomenklaturą przyjętą przez EAACI w 2004 r. wyróżnia się mechanizm immunologiczny IgE-zależny, IgE-niezależny oraz nieimmunologiczny anafilaksji. Mechanizm immunologiczny IgE-zależny przebiega z degranulacją komórek efektorowych (mastocytów i/lub bazofilów) wskutek aktywacji pod wpływem swoistego alergenu znajdujących się na ich powierzchni receptorów (FcERI) o wysokim powinowactwie dla IgE. Za mechanizm ten odpowiadają alergeny pokarmowe, leki (szczególnie antybiotyki  $\beta$ -katamowe), jad owadów błonkoskrzydłych, naturalny lateks oraz nasienie. W anafilaksji IgE-zależnej obserwuje się bezpośredni związek między ekspozycją na alergen a częstością uczuleń. Dobrze obrazuje to zjawisko anafilaksja na jad owadów, gdzie częstość odczynów alergicznych jest największa w grupie pszczelarzy i ich rodzin. W alergii pokarmowej obserwuje się również zależność uczuleń od ekspozycji. Produkty popularne w diecie danej społeczności stanowią większy czynnik ryzyka. W przypadku dzieci ze *spina bifida* jako czynnik ryzyka wystąpienia alergii na lateks uważa się nie tylko dużą ekspozycję (cewnikowanie pęcherza neurogennego, zabiegi operacyjne, pielęgnacja przez personel stosujący rękawiczki i sprzęt wykonany z lateksu), ale także zmienioną odczynowość tkanek powodującą wybiórcze zwiększenie poziomu swoistych dla lateksu przeciwciał IgE. W części przypadków tzw. anafilaksji idiopatycznej jej podłoże może być także autoimmunologiczne. 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 oraz niektóre leki. 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 długofalowej profilaktyki i unikania czynnika wyzwalającego. Zgodnie z definicją Amerykańskiej Akademii Alergii Astmy i Immunologii (AAAAI) [10] 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 jednego 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 lub poniżej 30% w porównaniu z wartością wyjściową.

Dane epidemiologiczne wskazują na najczęstsze występowanie u dzieci objawów skórnych, w dalszej kolejności ze strony układu oddechowego, przewodu pokarmowego i najrzadziej objawów krążeniowych [4, 11]. Klasyfikacja ciężkości objawów anafilaksji u dzieci opiera się na ogólnie przyjętych skalach wg Muellera oraz Ringa i Messmera [12]. Większość opracowań podkreśla znaczenie obiektywnej oceny objawów klinicznych 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. Retrospektywna ocena objawów, oparta jedynie na danych od pacjenta, zwłaszcza jeśli jest to dziecko, może być obciążona dużym subiektywnym błędem wynikającym z poczucia lęku. Podstawowym narzędziem diagnostycznym w anafilaksji jest szczegółowo zebrany wywiad mający na celu określenie czynnika wywołującego i sprecyzowanie towarzyszących objawów klinicznych. Rozpoznanie anafilaksji może być szczególnie trudne lub niemożliwe, jeśli reakcja nastąpiła po raz pierwszy pod wpływem nieznanego bodźca, u małych dzieci, podczas porodu lub zabiegu operacyjnego, w przebiegu hemodializy, u chorych nieprzytomnych oraz przy nietypowym przebiegu objawów, także niekiedy w łagodnych objawach anafilaksji, jeżeli dochodzi do ich samoograniczenia wskutek działania katecholamin endogennych, endoteliny 1 i angiotensyny II. Dalsza diagnostyka ma na celu potwierdzenie degranulacji komórek tucznych (potwierdzenie anafilaksji) i ustalenie jej podłoża oraz czynników wyzwalających. Pomocniczymi narzędziami są badania dodatkowe, które bazują na ustaleniu podłoża IgE-zależnego z określeniem

swoistych IgE dla alergenu wywołującego reakcję, udział składowych dopełniacza oraz odwołują się do mediatorów komórek efektorowych. Diagnostyka podłoża IgE-zależnego (testy skórne, sIgE w surowicy) w praktyce pozwala na ustalenie alergii na pokarmy, jad owadów, niektóre leki (antybiotyki  $\beta$ -laktamowe) i lateks. Alergeny inhalacyjne rzadko mają istotne znaczenie jako czynnik przyczynowy anafilaksji. Kładzie się nacisk na stosowanie najczulszych możliwych metod oznaczania swoistych IgE w surowicy, co ma szczególne znaczenie w dalszej kwalifikacji chorych do swoistej immunoterapii na alergen jako jedynej metody leczenia przyczynowego (np. w anafilaksji na jad owadów błonkoskrzydłych). Zalecany okres kierowania chorych do diagnostyki wynosi co najmniej 3–4 tyg. po przebytych ostrym epizodzie anafilaksji. Wcześniejsze wykonanie badania ze względu na okres refrakcji (zużycie puli sIgE w przebiegu reakcji układowej) niesie ryzyko wystąpienia wyników fałszywie ujemnych. W odniesieniu do alergenu jadu owadów oraz leków diagnostyka IgE obejmuje wykonanie zarówno testów skórnych punktowych, jak i śródskórnych. Pojedyncze ośrodki w diagnostyce przypadków wątpliwych wykorzystują ocenę aktywności bazofilów (test CAST-ELISA, Bazotest). Stężenie tryptazy w surowicy stanowi obecnie na świecie najczęściej wykorzystywany, także pośmiertnie, wskaźnik laboratoryjny anafilaksji. W Polsce korzystają z niego nieliczne ośrodki. Podstawowe postępowanie interwencyjne w anafilaksji obejmuje przerwanie działania alergenu (np. jak najszybsze usunięcie żądła w przypadku użądlenia przez pszczołę, przerwanie podawania leku) wg zasad resuscytacji ABCDE [13]. Po wstępnej ocenie klinicznej wskazane jest zadzwonienie po pomoc, ułożenie dziecka płasko z uniesionymi kończynami dolnymi, zabezpieczenie wejścia dożylnego. Podstawowa farmakoterapia obejmuje podanie adrenaliny jako leku ratującego życie (dawka dla dzieci 0,01 mg/kg m.c., co odpowiada 0,3 mg – maks. 0,5 mg *i.m.* z możliwością powtórzenia), wlewów z płynów izotonicznych i tlenu. Leki przeciwhistaminowe podawane *i.v./i.m.* i glikokortykosteroidy podawane *i.v.* mają w anafilaksji drugorzędne znaczenie. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej, każdy pacjent po przebytej ciężkiej ogólnoustrojowej reakcji anafilaktycznej, bez względu na jej podłoże immunologiczne i czynnik wyzwalający, powinien zostać zaopatrzonej przez lekarza udzielającego pomocy w zestaw leków interwencyjnych, obejmujący adrenalinę w ampułkostrzykawce, lek przeciwhistaminowy II generacji, doustny preparat glikokortykosteroidu, wziewny krótko działający  $\beta_2$ -mimetyk. Leki zalecane interwencyjnie, ich dawki, sposób podania oraz zasady profilaktyki alergenu powinny być wydane w formie pisemnej indywidualnie dla każdego pacjenta [14]. Pacjent musi mieć świadomość, że lekiem ratującym życie w anafilaksji jest adrenalina, a lek przeciwhistaminowy i glikokortykosteroid nie stanowią dla niej alternatywy [15]. Kładzie się nacisk na wcześniejsze przeszkolenie

pacjenta (w przypadku dziecka także jego opiekunów) w zakresie prawidłowej obsługi ampułkostrzykawki z adrenaliną. Opóźnienie w podaniu adrenaliny wynikające z braku umiejętności technicznych lub lęku przed podaniem leku wpływa na zwiększenie śmiertelności w przebiegu anafilaksji. W Polsce zarejestrowane są cztery różniące się parametrami technicznymi urządzenia do podania domięśniowego pojedynczej dawki adrenaliny: automatyczne ampułkostrzykawki – Fastjekt, Anapen, Epipen 0,3 mg adrenaliny, oraz adrenalina do wstrzyknięć domięśniowych WZF 300  $\mu$ g w ampułkostrzykawce dla dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 30  $\mu$ g oraz automatyczne ampułkostrzykawki Anapen i Epipen a 0,15 mg adrenaliny w ampułkostrzykawce dla dzieci o masie ciała poniżej 30 kg. Żaden z preparatów adrenaliny w ampułkostrzykawce nie jest w Polsce refundowany, nie są także dostępne opakowania z podwójną ampułkostrzykawką przydatne u 18–36% chorych ze względu na tzw. reakcję dwufazową. Niezależnie od podania leków interwencyjnych wg zaleceń, pacjent z wywiadem przebytej anafilaksji po ponownym zadziataniu bodźca uczulającego powinien niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. W odniesieniu do alergenów jadu owadów wywołujących IgE-zależną anafilaksję zaleca się metodę leczenia przyczynowego w postaci alergenowo-swoistej immunoterapii [16]. Istnieje potrzeba prowadzenia dalszych badań poprawiających trafność rozpoznania anafilaksji oraz szerokiej, ustawicznej edukacji lekarzy, średniego personelu medycznego, opiekunów dzieci (nauczyciele, instruktorzy sportu) i pacjentów po przebytych epizodzie anafilaksji w zakresie zasad profilaktyki i postępowania interwencyjnego.

#### Piśmiennictwo

1. Sheikh A, Hippisley-Cox J, Newton J, Fenty J. Trends in national incidence, lifetime prevalence and adrenaline prescribing for anaphylaxis in England. *J R Soc Med* 2008; 101: 139-43.
2. Gupta R, Sheikh A, Strachan DP, Anderson HR. Time trends in allergic disorders in the UK. *Thorax* 2007; 62: 91-6.
3. Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom 1999-2006. *JACI* 2007; 119: 1018-9.
4. de Silva IL, Mehr SS, Tey D, Tang ML. Paediatric anaphylaxis: a 5 year retrospective review. *Allergy* 2008; 63: 1071-6.
5. Bousquet J, Anto JM, Bachert C, et al. Factors responsible for differences between symptomatic and asymptomatic subjects and patients presenting an IgE sensitization to allergens: a GA2LEN project. *Allergy* 2006; 61: 671-80.
6. Simons E. Anaphylaxis. *JACI* 2008; 121: S402-7.
7. Vadas P, Gold M, Perelman B, et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med* 2008; 358: 28-35.
8. de Swert LF, Bullens D, Raes M, Dermaux AM. Anaphylaxis in referred pediatric patients demographic and clinical features triggers and therapeutic approach. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 1251-61.
9. Braganza SC, Acworth JP, Mckinnon DR, et al. Paediatric emergency department anaphylaxis: different patterns from adults. *Arch Dis Child* 2006; 91: 159-63.

10. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. 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.
11. Lieberman P, Kemp SF, Oppenheimer J, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: S483-S523.
12. Bilo BM, Rueff F, Mosbech H, et al. Diagnosis of hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005; 60: 1339-49.
13. Tse Y, Rylance G. Emergency management of anaphylaxis in children and young people: new guidance from the Resuscitation Council (UK). *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2009; 94: 97-107.
14. Cichocka-Jarosz E, Lange J, Lis G. Program opieki nad chorymi z nadwrażliwością na jady owadów błonkoskrzydłych – założenia, zasady realizacji. *AAI* 2008; 1: 1-9.
15. Muraro A, Roberts G, Clark A, et al. The management of anaphylaxis in childhood. Position paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2007; 62: 857-71.
16. Golden DB. Insect sting anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007; 27: 261-72.