

# Anafilaksja w alergii pokarmowej

## Food-induced anaphylaxis

ANNA BODZENTA-ŁUKASZYK<sup>1</sup>, MATEUSZ ŁUKASZYK<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

<sup>2</sup> Studia Doktoranckie, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

### Streszczenie

Anafilaksja jest ciężką, zagrażającą życiu systemową lub uogólnioną natychmiastową reakcją nadwrażliwości. Częstość przypadków anafilaksji istotnie wzrosła w ciągu ostatnich 20 lat. Pokarmy są najczęstszą przyczyną anafilaksji. W pracy omówiono epidemiologię anafilaksji w alergii pokarmowej, patomechanizm, zwracając szczególną uwagę na rolę czynnika aktywującego płytki (platelet-activating factor, PAF), diagnostykę oraz leczenie według wytycznych międzynarodowych.

**Słowa kluczowe:** anafilaksja w alergii pokarmowej, epidemiologia, patomechanizm, diagnostyka, leczenie

### Summary

Anaphylaxis is a severe, life-threatening systemic or generalized immediate hypersensitivity reaction. The incidence of anaphylaxis has increased significantly over the past 20 years. Foods are the most common cause of anaphylaxis. The paper discusses the epidemiology of food-induced anaphylaxis and pathomechanism with particular reference to the role of PAF (platelet-activating factor), its diagnosis and treatment according to international guidelines.

**Keywords:** food-induced anaphylaxis, epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment

© *Alergia Astma Immunologia* 2015, 20 (2): 85-87

www.alergia-astma-immunologia.eu

Przyjęto do druku: 20.05.2015

### Adres do korespondencji / Address for correspondence

Prof. dr hab. n. med. Anna Bodzenta-Łukaszyk

Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych

Uniwersytecki Szpital Kliniczny

15-276 Białystok, ul. M. Skłodowskiej-Curie 24

tel. 85 746837

e-mail: abodzentalukaszyk@gmail.com

### Wprowadzenie

W Europie ponad 17 milionów osób choruje na różne postaci alergii. Alergia na pokarmy należy do najczęstszych chorób alergicznych. Dzieci chorują częściej niż dorośli. Liczba hospitalizacji w Europie, spowodowanych ciężkimi reakcjami alergicznymi u dzieci wzrosła w ciągu ostatnich 10 lat prawie 7-krotnie [1, 2]. Anafilaksja jest ciężką, zagrażającą życiu systemową lub uogólnioną natychmiastową reakcją nadwrażliwości. Częstość przypadków anafilaksji istotnie wzrosła w ciągu ostatnich 20 lat i wynosi od 1.5 do 8.0/100 000 osób/rok [1, 3-5]. Pokarmy są najczęstszą przyczyną anafilaksji u dzieci [1, 5].

### Epidemiologia anafilaksji w alergii pokarmowej

W roku 2014 opublikowano pierwsze badanie pilotażowe w Europie dotyczące anafilaksji [6]. Badanie przeprowadzone zostało w 10 krajach Europy - Austria, Bułgaria, Francja, Niemcy, Grecja, Irlandia, Włochy, Polska, Hiszpania oraz Szwajcaria (59 ośrodków, w tym 3 ośrodki z Polski). Analizie poddano dokumentację medyczną pacjentów z lat 2011-2014 (łącznie 34 miesiące), którzy leczeni byli w swoich lokalnych ośrodkach lub w Szpitalnych Oddziałach Ratunkowych z rozpoznaniem ciężkiej reakcji anafilaktycznej. 59 ośrodków raportowało łącznie 3333 przypadków anafilaksji, w tym 26,7% poniżej 18 roku życia. Reakcje alergiczne wywołane były głównie przez pokarmy u dzieci (64,9%

vs 20,2% dorośli), użądlenia owadów błonkoskrzydłych (20,2% dzieci vs 48,2% dorośli) i rzadziej przez leki (4,8% vs 22,4%). Najczęstszymi alergenami wywołującymi objawy anafilaksji u dzieci były mleko krowie i jajko kurze zaś u dorosłych, zależnie od nawyków żywieniowych – sezam, orzechy ziemne i laskowe, ryby oraz owoce morza. Interesujące dane epidemiologiczne, oparte o publikacje ostatnich 20 lat, przedstawili autorzy z Hiszpanii [7]. W podsumowaniu tej pracy stwierdzili, że najwięcej przypadków anafilaksji występuje u dzieci po spożyciu mleka krowiego i jajka kurzego w 1-szym i 2-gim roku życia (3-krotny wzrost). Pacjenci z wywiadem atopowym są bardziej narażeni na wystąpienie anafilaksji. Zgony wywołane anafilaksją były sporadyczne i występowały u pacjentów w wieku podeszłym. Uważa się, że alergia pokarmowa jest częstą przyczyną anafilaksji, ale dokładnych danych epidemiologicznych nadal nie ma. Umasunthar i wsp. przeprowadzili meta-analizę 34 badań przeprowadzonych w latach 1946-2012 i wykazali, że u osób z alergią pokarmową częstość występowania anafilaksji wynosiła 0,14/100 osób/rok. Dokładna analiza wykazała, że w wieku 0-19 lat częstość anafilaksji była wyższa – 0,20/100 osób. Natomiast w wieku od 0-4 lat, częstość anafilaksji istotnie wzrastała i wynosiła 7/100 osób/rok. Wzrastała również liczba hospitalizacji wywołanych anafilaksją i wynosiła 0,50/1000 osób/rok [8]. Interesujące obserwacje opublikowali Baran i wsp., które dotyczyły reakcji anafilaktycznych jako przyczyny hospitalizacji. Badania

zostały przeprowadzone na podstawie retrospektywnej analizy historii chorób pacjentów hospitalizowanych w Katedrze i Klinice Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych Szpitala Uniwersyteckiego w Bydgoszczy w latach 2005-2010. Przeprowadzone badania pozwoliły uzyskać informacje o przyczynach i przebiegu reakcji anafilaktycznych. Zjawisko anafilaksji występowało częściej u mężczyzn niż u kobiet, a przedział wiekowy, w którym stwierdzono najwięcej przypadków anafilaksji wynosił 26-50 lat. Alergia pokarmowa była przyczyną anafilaksji u 9% mężczyzn i 11% kobiet [9]. Większość badań epidemiologicznych dotyczących występowania anafilaksji u osób z alergią pokarmową oparta jest o analizę dokumentacji medycznej uzyskanej z leczenia szpitalnego lub ze Szpitalnych Oddziałów Ratunkowych. Analiza tej dokumentacji w latach 1999-2010 w USA wykazała, że 6,7% pacjentów z alergią pokarmową hospitalizowano z powodu anafilaksji. Istotnie częściej (58,8% przypadków) przyczyną anafilaksji były leki i użądlenia owadów błonkoskrzydłych (15,2%) [10, 11].

### Patomechanizm anafilaksji

W patomechanizmie anafilaksji zasadnicze znaczenie odgrywiają mediatory uwalniane z komórek tucznych i bazo-filów. Należą do nich histamina, tryptaza, chymaza, heparyna, prostaglandyna D<sub>2</sub>, leukotrieny i czynnik aktywujący płytki (*platelet-activating factor*, PAF). PAF jest prozapalnym mediatorem generowanym w odpowiedzi na czynniki aktywujące fosfolipazy C (jony wapnia, czynniki wzrostu, hormony) w komórkach układu immunologicznego (komórki tuczne, bazofile, makrofagi, monocyty, neutrofile, eozynofile i płytki krwi). Posiada różne właściwości biologiczne takie, jak aktywacja płytek krwi, skurcz mięśni gładkich oskrzeli, hipotensja i zwiększenie przepuszczalności naczyń krwionośnych. Uważany jest również za potencjalny marker ryzyka anafilaksji i ciężkości przebiegu alergii. Aktywność PAF kontroluje enzym acetylowy PAF (PAF-AH), powodując unieczynnienie tego mediatora [12, 13]. W badaniach opublikowanych w roku 2008, stwierdzono u pacjentów z anafilaksją wywołaną alergią na orzeszki ziemne istotnie niższą aktywność PAF-AH w porównaniu z grupą kontrolną [14]. Również wstępne wyniki badań przeprowadzonych w grupie pacjentów z ostrym obrzękiem naczynioruchowym, hospitalizowanych w Klinice Alergologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku, wykazały obniżenie aktywności PAF-AH, przy niezmienionym stężeniu tryptazy (wyniki w przygotowaniu do publikacji). Vadas i wsp. stwierdzili u pacjentów z anafilaksją istotnie podwyższony poziom PAF. Natomiast poziomy histaminy i tryptazy nie zmieniały się [12]. Tryptaza jest czułym wskaźnikiem aktywacji komórek tucznych i bazo-filów, a podwyższony poziom tryptazy uważa się za dobry marker anafilaksji [15]. Wykazano, że dzieci z alergią na orzeszki ziemne miały wyższe stężenie tryptazy w porównaniu z dziećmi z alergią na mleko i jajko. Autorzy uważają, że wysokie stężenia tryptazy w surowicy mogą być przydatnym wskaźnikiem ciężkości przebiegu anafilaksji u dzieci z alergią pokarmową [13]. Badania na zwierzętach dotyczące patomechanizmów anafilaksji zwracają również uwagę na istotną rolę tlenu azotu oraz receptora S1P2 (*sphingosine-1-phosphate receptor 2*) w rozwoju anafilaksji [16].

Badania ostatnich lat dotyczą również udziału w patogenezie anafilaksji czynników sprzyjających, tzw. kofaktorów anafilaksji [10]. Należą do nich wyjściowo podwyższone w surowicy stężenie IgE, wysiłek fizyczny, alkohol, niesteroidowe leki przeciwwzapalne oraz choroby infekcyjne [17-19]. Interesujące wyniki zostały opublikowane w roku 2013 przez grupę badaczy z Włoch, którzy zwrócili uwagę na istotną rolę białka transportującego lipidy (*lipid transfer protein*, LTP) w patogenezie anafilaksji wywołanej przez pokarmy [20].

### Diagnostyka anafilaksji

Postępowanie diagnostyczne w anafilaksji opiera się na ocenie typowych objawów klinicznych [2-4, 10, 21]. Eksperci z *National Institute of Allergy and Infectious Diseases and the Food Allergy and Anaphylaxis Network* wskazują na następujące objawy anafilaksji, jako typowe: świąd, zaczerwienienie skóry, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, obrzęk krtani, obniżenie ciśnienia tętniczego, zaburzenia rytmu serca oraz u kobiet - bolesne skurcze macicy [22]. Badanie fizykalne istotne jest w ostrej fazie reakcji anafilaktycznej. Objawy występują zwykle w ciągu kilku minut do 2 godzin po spożyciu pokarmów. Często są również reakcje dwu-fazowe, tj. nawrót objawów po 2-24 godzinach po jedzeniu. Początkowe objawy mogą być bardzo nietypowe, np. nudności, wymioty, kaszel, zmiana barwy głosu. Może również nie być objawów skórnych. Bardzo istotne znaczenie ma diagnostyka różnicowa. Przede wszystkim ważny jest czas między spożyciem pokarmu a początkiem reakcji anafilaktycznej. Większość tzw. IgE-niezależnych reakcji na pokarm nie wywołuje objawów anafilaksji z wyjątkiem niektórych ryb (makrela, tuńczyk, ostrobok – ciemne mięso bogate w histaminę). Najczęściej występują wówczas zmiany skórne oraz dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. Natomiast sporadycznie obserwuje się objawy ze strony układów krążenia i oddechowego [10]. Objawy zatrucia pokarmowego tj. wymioty, biegunka mogą wywołać hipowolemię i spadek ciśnienia tętniczego krwi, co sugeruje anafilaksję. Należy jednak pamiętać, że objawy zatrucia pokarmowego zwykle występują od 1 do 5 godzin po spożyciu pokarmów. Testy skórne punktowe (oczyszczone ekstrakty alergenów lub świeży pokarm) zawsze powinny być wykonywane w okresie bezobjawowym. Charakteryzują się wysoką czułością, ale niską specyficznoscią. Przydatne jest oznaczenie swoistych IgE (sIgE) oraz w niektórych przypadkach przeprowadzenie diagnostyki z zastosowaniem komponentów alergenowych. Jest to dodatkowy test szczególnie przydatny u pacjentów z reakcją anafilaktyczną uczulonych na orzeszki ziemne [10]. Test aktywacji bazo-filów (BAT), z wykorzystaniem techniki cytometrii przepływowej jest bardziej dokładny niż testy punktowe skórne i sIgE [10]. Testy prowokacyjne powinny być wykonywane tylko w sytuacji, kiedy w/w testy nie są jednoznaczne. Oznaczanie tryptazy i PAF-AH wykonuje się przede wszystkim w diagnostyce mastocytozy (tryptaza) i w celach naukowych [10].

### Zapobieganie i leczenie anafilaksji

Podstawową metodą zapobiegania anafilaksji jest unikanie pokarmów potencjalnie stanowiących zagrożenie anafilaksją oraz edukacja dzieci i dorosłych. Wytyczne opublikowane w roku 2014 bardzo dokładnie omawiają te pro-

blemy [2-4, 10]. Leczenie anafilaksji wywołanej przez pokarmy przebiega według wytycznych międzynarodowych. W ostrych reakcjach anafilaktycznych lekiem pierwszego rzutu jest adrenalina podawana domięśniowo. Nie ma bezwzględnych przeciwwskazań do podania adrenaliny, a opóźnienie podania wiąże się z większym ryzykiem zgonu [21-26]. Leki przeciwhistaminowe (antagoniści receptora H<sub>1</sub>), leki zwężające oskrzela, tlen, płyny infuzyjne oraz glikokortykosteroidy należą do leków drugiego oraz trzeciego rzutu. U pacjentów leczonych β-blokerami, przy braku skuteczności adrenaliny podaje się glukagon. Nie jest błędem podanie przy zmianach skórnych i świądzie, antagonistów receptora H<sub>1</sub> drugiej generacji, np. rupatadyny – leku o szerokim spektrum działania przeciwzapalnego i przeciwalergicznego, hamującym działanie wielu mediatorów oraz działającym hamująco na receptory PAF [27].

## Piśmiennictwo

1. Nwaru BI, Hickstein L, Roberts SS i wsp. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014; 69: 992-1007.
2. Muraro A, Roberts G, Worm M i wsp. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014; 69: 1026-45.
3. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K i wsp. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014; 69: 1008-25.
4. Muraro A, Agache I, Clark A i wsp. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: managing patients with food allergy in the community. *Allergy* 2014; 69: 1046-57.
5. Sicherer SH, Leung DYM. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects in 2014. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 357-67.
6. Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K i wsp. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy* 2014; 69: 1397-404.
7. Alonso MAT, Moro M, Garcia MV. Epidemiology of anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2015; doi:10.1111/cea.12418.
8. Umasunthar T, Leonardi-Bee J, Turner PJ i wsp. Incidence of food anaphylaxis in people with food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2015; doi 10.1111/cea.12477.
9. Baran K, Pałgan K, Szortyka M i wsp. Anaphylaxis as a cause of hospitalization - a single academic centre experience. *Pneumonol Alergol Pol* 2015; 83: 188-92.
10. Fishbein AB, Makhija MM, Pongracic JA. Anaphylaxis to food. *Immunol Allergy Clin N Am* 2015; 35: 231-45.
11. Jerschow E, Lin RY, Scaperotti MM i wsp. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999-2010: temporal patterns and demographic associations. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 1318-28.
12. Vadas P, Perelman B, Liss G. Platelet-activating factor, histamine, and tryptase levels in human anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 144-9.
13. Sahiner UM, Yavuz ST, Buyuktiryaki B i wsp. Serum basal tryptase may be a good marker for predicting the risk of anaphylaxis in children with food allergy. *Allergy* 2014; 69: 265-8.
14. Vadas P, Gold M, Perelman B i wsp. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase and severe anaphylaxis. *N Engl J Med* 2008; 358: 28-35.
15. Schwartz LB. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy North Am* 2006; 26: 451-63.
16. Cui H, Okamoto Y, Yoshioka K i wsp. Sphingosine-1-phosphate receptor 2 protects against anaphylactic shock through suppression of endothelial nitric oxide synthase in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1205-14.
17. Cardona V, Luengo O, Garriga T i wsp. Co-factor-enhanced food allergy. *Allergy* 2012; 67: 1316-18.
18. Wolbing F, Fischer J, Koberle M i wsp. About the role and underlying mechanisms of cofactors in anaphylaxis. *Allergy* 2013; 68: 1085-92.
19. Greenberger PA. Fatal and near-fatal anaphylaxis. Factors that can worsen or contribute to fatal outcomes. *Immunol Allergy Clin N Am* 2015; 35: 375-86.
20. Asero R, Pravettoni V. Anaphylaxis to plant-foods and pollen allergens in patients with lipid transfer protein syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13: 379-85.
21. Błażowski Ł, Rogala B, Cichońska-Jarosz E i wsp. Anafilaksja. Sytuacje szczególne. *Alergologia Polska* 2014; 127-33.
22. Moore LE, Kemp AM, Kemp SF. Recognition, treatment and prevention of anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2015; 35: 363-74.
23. Dhimi S, Panesar SS, Roberts G i wsp. Management of anaphylaxis; a systematic review. *Allergy* 2014; 69: 168-75.
24. Wallace DV. Anaphylaxis in the allergist's office: Preparing your office and staff for medical emergencies. *Allergy Asthma Proc* 2013; 34: 120-31.
25. Simons FER, Arduoso LRF, Dimov V i wsp. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 update of the evidence base. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 162: 193-204.
26. Simons FER, Arduoso LRF, Bilo BM i wsp. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organization Journal* 2014; 7: 9.
27. Mullol J, Bousquet J, Bachert C i wsp. Update on rupatadine in the management of allergic disorders. *Allergy* 2015; 70: Suppl 100: 1-24.