

Anafilaksja idiopatyczna

Idiopathic anaphylaxis

MATEUSZ ŁUKASZYK¹, ALEKSANDRA ŁUKASZYK-SPRYSZAK², ANDRZEJ SZPAK³, ANNA BODZENTA-ŁUKASZYK⁴

¹ Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku

² Studium Języków Obcych Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

³ Wyższa Szkoła Ekonomii i Innowacji w Lublinie, Instytut Medycyny Wsi w Lublinie

⁴ Wyższa Szkoła Ekonomii i Innowacji w Lublinie, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku

Streszczenie

Anafilaksja idiopatyczna jest ciężką, zagrażającą życiu systemową lub uogólnioną natychmiastową reakcją nadwrażliwości o objawach podobnych/zbliżonych do innych postaci anafilaksji. Dotyczy ok. 30-60% przypadków u dorosłych i ok. 20% przypadków u dzieci. W patogenezie anafilaksji idiopatycznej istotną rolę mogą odgrywać zespół alfa-gal, mastocytoza, schorzenia przebiegające z aktywacją komórki tucznej oraz ukryte alergeny i kofaktory – wysiłek fizyczny, alkohol, leki. Objawy kliniczne anafilaksji idiopatycznej oraz postępowanie terapeutyczne są identyczne jak w anafilaksji o znanym czynniku sprawczym.

W pracy omówiono epidemiologię anafilaksji, patomechanizm, diagnostykę oraz postępowanie terapeutyczne według wytycznych międzynarodowych.

Słowa kluczowe: *anafilaksja idiopatyczna, epidemiologia, patogeneza, klinika, leczenie*

Summary

Idiopathic anaphylaxis is a severe, life-threatening systemic or generalized immediate hypersensitivity reaction with symptoms similar to resembling other forms of anaphylaxis. It concerns approximately 30-60% of cases in adults and 20% of cases in children. In the pathogenesis of idiopathic anaphylaxis, alpha-gal syndrome, mastocytosis, diseases associated with mast cell activation, and hidden allergens and cofactors - physical exertion, alcohol, drugs can play a significant role. The clinical manifestations of idiopathic anaphylaxis and therapeutic management are identical to those of anaphylaxis with a known causative agent.

The paper discusses epidemiology of anaphylaxis, pathomechanism, diagnostics and therapeutic management according to international guidelines.

Keywords: *psoriatic idiopathic anaphylaxis, epidemiology, pathogenesis, clinical symptoms, treatment*

© Alergia Astma Immunologia 2019, 24 (3): 126-130

www.alergia-astma-immunologia.pl



Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr n. med. Mateusz Łukaszyk

Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 24a, 15-276 Białystok
e-mail: mlukaszyk@gmail.com

Wprowadzenie

Anafilaksja idiopatyczna jest rzadką, ciężką, zagrażającą życiu uogólnioną lub systemową reakcją nadwrażliwości o objawach podobnych/zbliżonych do innych postaci anafilaksji. Ta postać anafilaksji istotnie wpływa na jakość życia pacjentów, ponieważ potencjalny czynnik wywołujący objawy jest nieznan. Rozpoznanie anafilaksji idiopatycznej polega na wykluczeniu znanych czynników sprawczych takich jak pokarmy, leki, wysiłek, użądlenia owadów, niedobór C1-inhibitora oraz mastocytozy. Istotną rolę odgrywa bardzo dokładny wywiad i diagnostyka alergologiczna, tj. testy skórne, alergenowo swoiste IgE, diagnostyka komponentowa i w niektórych przypadkach testy prowokacyjne [1-3].

Epidemiologia anafilaksji idiopatycznej

W roku 1978 Bacal i wsp. jako pierwsi opisali 11 pacjentów z anafilaksją o nieznannej przyczynie [4]. W kolejnych latach opublikowano liczne opisy przypadków pacjentów z anafilaksją idiopatyczną, którzy wcześniej przebyli anafilaksję wywołaną pokarmem lub wysiłkiem [5]. Częstość przypadków anafilaksji istotnie wzrasta, ale nadal brakuje

dokładnych danych. Badanie retrospektywne, przeprowadzone w roku 1995 w USA, dotyczyło określenia liczby przypadków pacjentów z anafilaksją o nieznannej przyczynie. Autorzy zidentyfikowali 1020 przypadków pacjentów z rozpoznaniem „anafilaksja idiopatyczna” przy populacji ludności USA liczącej 263 000 000 [6]. Anafilaksja częściej występuje u kobiet niż u mężczyzn (60%:40%) i znacznie rzadziej u dzieci [7].

Patogeneza anafilaksji idiopatycznej

Patogeneza anafilaksji idiopatycznej budzi nadal wiele wątpliwości. Opisano wiele hipotetycznych patomechanizmów, które mogłyby być odpowiedzialne za objawy kliniczne obserwowane u pacjentów [3, 8, 9]. Najczęściej w patogenezie anafilaksji idiopatycznej zwraca się uwagę na przyczyny alergiczne, tj. ukryte alergeny, np. barwniki, konserwanty, aspartam, glutaminian sodowy lub lateks gumy naturalnej [8]. Większość wyników badań przeprowadzonych w latach 90., w których zastosowano doustne próby prowokacyjne z ukrytymi alergenami, nie potwierdziło jednak udziału tych alergenów w patomechanizmie anafilaksji idiopatycznej [10, 11]. Masood i wsp. opublikowali w roku

1995 interesujący opis 2 przypadków pacjentów z nawracającymi epizodami idiopatycznej anafilaksji wywołwanej lateksem. Unikanie lateksu przez pacjentów spowodowało całkowite ustąpienie epizodów anafilaksji [12]. Interesującą hipotezę dotyczącą patogenezy anafilaksji idiopatycznej zaproponowali Reed i wsp. [13]. Autorzy sugerowali, że zmieniony profil cytokinowy obniżający próg wrażliwości komórki tucznej w procesie degranulacji może być odpowiedzialny za objawy kliniczne. Wykazali bowiem, że u pacjentów z idiopatyczną anafilaksją poziom cytokin Th2 (IL-4, IL-5 i IL-13) był istotnie wyższy w porównaniu z osobami zdrowymi i pacjentami z objawami alergicznego nieżyty nosa. Epizody anafilaksji częściej obserwowane są u kobiet i dlatego też jedna z teorii sugeruje, że żeńskie hormony płciowe mogą obniżyć próg degranulacji komórek tucznej i zasadochłonnej [14]. Grammer i wsp., porównując grupę pacjentów z ostrą anafilaksją idiopatyczną vs. grupa z anafilaksją w okresie remisji, wykazali wyższy procent aktywnych komórek T, tj. komórek CD3+HLA-DR+ w grupie pacjentów z anafilaksją. Natomiast w grupach pacjentów z anafilaksją w wywiadzie leczonych prednizonem oraz pacjentów z przebytą anafilaksją w okresie remisji nieleczonych steroidami stwierdzono istotny statystycznie wzrost aktywnych komórek B (CD19+CD23+) w porównaniu z grupą osób zdrowych [15]. Autorzy opublikowanych badań sugerują udział zarówno komórek T, jak i B w patogenezie anafilaksji idiopatycznej. Kolejna teoria patogenezy anafilaksji idiopatycznej zwraca uwagę na rolę histaminy w tej patologii. Wykazano, że niektórzy pacjenci z anafilaksją idiopatyczną mają zwiększoną wrażliwość skóry na iniekcje histaminy, a także zaobserwowano istotny wzrost stężenia w surowicy krwi pacjentów z anafilaksją czynnika uwalniającego histaminę (ang. *histamine-releasing factor*)

[16, 17]. Przedstawione teorie dotyczące patogenezy anafilaksji idiopatycznej nadal nie dostarczają satysfakcjonujących wyjaśnień w zakresie mechanizmu anafilaksji oraz częstości epizodów i remisji.

Klasyfikacja anafilaksji idiopatycznej

Patterson zaproponował w roku 1997 klasyfikację anafilaksji idiopatycznej opartą o częstość epizodów anafilaksji oraz objawy kliniczne [7, 18]. Autor tej klasyfikacji, bardzo przydatnej klinicznie, zwrócił uwagę na liczbę epizodów anafilaksji w wywiadzie, co umożliwiło włączenie pacjenta do grupy o częstych epizodach (ang. *F-Frequent*) – przynajmniej 2 epizody w okresie 2 miesięcy przed hospitalizacją lub przynajmniej 6 epizodów w roku poprzedzającym hospitalizację lub mniej niż 6 epizodów na rok – rzadkie epizody (ang. *I-Infrequent*). Za wiodące objawy kliniczne uznano pokrzywkę lub obrzęk naczynioruchowy i dodatkowo objawy systemowe – skurcz oskrzeli, omdlenie, spadek ciśnienia tętniczego (ang. *Generalized idiopathic anaphylaxis*, IA-G). Niektórych pacjentów włączono do grupy tzw. IA-A (ang. *Idiopathic anaphylaxis-angioedema*), w której dominującym objawem był ostry obrzęk naczynioruchowy dotyczący języka, gardła i krtani bez objawów systemowych, ale np. z towarzyszącą pokrzywką. Niektórzy pacjenci nie mogli być zakwalifikowani do ww. grup bowiem nie mieli właściwej dokumentacji medycznej, objawy zgłaszane różniły się od objawów typowych dla anafilaksji albo nie stwierdzono zmniejszenia/ustępowania dolegliwości po podaniu prednizonu (ang. *Idiopathic anaphylaxis questionable*, IA-Q; *Idiopathic anaphylaxis variant*, IA-V; *Undifferentiated somatoform idiopathic anaphylaxis*, IA-S).

Tabela I. Klasyfikacja anafilaksji idiopatycznej

Klasyfikacja	Parametr	Komentarz
	IA-G	Pokrzywka lub obrzęk naczynioruchowy z towarzyszącym skurczem oskrzeli, hipotensja, omdlenie
	IA-A	Obrzęk naczynioruchowy (krtani, gardła, język); może być również pokrzywka
Częstość	Częste (Frequent – F)	Przynajmniej 2 epizody w okresie 2 miesięcy poprzedzających hospitalizację lub przynajmniej 6 epizodów/rok w roku poprzedzającym
	Nieczęste (Infrequent – I)	Mniej niż 6 epizodów/rok
Ciężkość (reakcja na steroidy)	CSD-IA	Dawka prednizonu nie może być zmniejszona
	MCSD-IA	Pacjent wymaga przynajmniej 20 mg/dzień lub 60 mg/dzień prednizonu celem kontroli IA
Warianty	IA-Q	Pacjent ma objawy IA, ale dokumentacja i diagnoza są niepewne
	IA-V	Objawy różnią się od objawów typowych w IA
	Somatoformy IA (IA-S)	Objawy naśladują IA, ale pacjenci nie mają choroby organicznej, obiektywnych badań i nie reagują na standardowe leczenie.

IA - anafilaksja idiopatyczna; IA-G - anafilaksja idiopatyczna uogólniona; IA-A - anafilaksja idiopatyczna z obrzękiem naczynioruchowym; CSD-IA - anafilaksja idiopatyczna steroidozależna; MCSD-IA - anafilaksja idiopatyczna steroidozależna – pacjent wymaga dużych dawek steroidów; IA-Q - anafilaksja idiopatyczna wątpliwa; IA-V - anafilaksja idiopatyczna o objawach odmiennych od typowych; IA-S - anafilaksja idiopatyczna o objawach sugerujących anafilaksję, ale brak jest potwierdzenia klinicznego i reakcji na typowe leczenie

Obraz kliniczny anafilaksji idiopatycznej

Objawy zgłaszane przez pacjentów z anafilaksją idiopatyczną nie różnią się istotnie od objawów w innych postaciach anafilaksji i są następujące: obrzęk naczynioruchowy, świąd skóry, zaczerwienienie skóry, pokrzywka, wymioty, biegunka, zaburzenia połykania, bóle brzucha, świszczący oddech, skurcz oskrzeli, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, wstrząs. Pokrzywka zwykle jest uogólniona i przebiega z uporczywym świądem. Obrzęk naczynioruchowy często towarzyszy pokrzywce i dotyczy twarzy, oczu, warg, języka, gardła, krtani, kończyn oraz narządów rodnych. Objawy mogą wystąpić w ciągu kilku minut po kontakcie z czynnikiem sprawczym, szczególnie obrzęk krtani, skurcz oskrzeli i spadek ciśnienia tętniczego [3, 7, 20]. Częstość występowania objawów klinicznych w anafilaksji idiopatycznej jest bardzo różna i wynosi od 90% – skóra i błony śluzowe do 50% – układ pokarmowy. Znacznie rzadziej, <10-15%, występują objawy neurologiczne (ból głowy, drgawki, omdlenia, widzenie tunelowe) oraz objawy ze strony narządów rodnych – bolesne skurcze macicy, obrzęk jąder [20]. Interesujące wyniki zostały opublikowane w roku 1996 przez Ditto i wsp., którzy w grupie 335 diagnozowanych pacjentów z anafilaksją idiopatyczną, zarówno dorosłych, jak i dzieci, obserwowali głównie obrzęk naczynioruchowy i pokrzywkę. Dodatkowo, 63% pacjentów demonstrowało objawy skurczu górnych dróg oddechowych, 39% – skurcz oskrzeli, 23% – spadek ciśnienia tętniczego lub omdlenie, 22% – objawy ze strony przewodu pokarmowego [5]. Bardzo istotne znaczenie ma diagnostyka różnicowa bowiem rozpoznanie anafilaksji idiopatycznej opiera się przede wszystkim o dokładnie zebrany wywiad, analizę dokumentacji medycznej i wykluczenie potencjalnych czynników przyczynowych anafilaksji oraz innych schorzeń, które przebiegają z objawami zbliżonymi do anafilaksji [19]. Badanie fizykalne istotne jest w ostrej fazie reakcji anafilaktycznej. Najczęstszą przyczyną anafilaksji są alergeny pokarmowe, leki (antybiotyki, niesteroidowe leki przeciwzapalne, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, kwas acetylosalicylowy, opiaty), wysiłek, spożyty pokarm i współistniejący wysiłek, użądlenia owadów, środki kontrastowe [19, 20]. Dlatego też istotną rolę odgrywa precyzyjny wywiad uzyskany od pacjenta, szczególnie dotyczący przyjmowanych leków (co najmniej godzinę przed wystąpieniem objawów), rodzaju spożytego pokarmu (ukryte alergeny, mięso czerwone, orzechy, seler, owoce morza, mąka pszenna, pomidory) oraz wysiłku [19-22]. Bilo i wsp. zwracają również uwagę na inne elementy postępowania diagnostycznego, tj. analizę dokumentacji medycznej pacjenta (Szpitalny Oddział Ratunkowy i Pogotowie Ratunkowe) oraz pomiar stężenia tryptazy, szczególnie u pacjentów z nawracającymi objawami anafilaksji i choroby współistniejące, szczególnie układów oddechowego i krążenia [20].

Diagnostyka różnicowa

W diagnostyce różnicowej anafilaksji idiopatycznej należy uwzględnić schorzenia o przebiegu klinicznym podobnym do anafilaksji. Szczególnie u pacjentów z mastocytozą obserwuje się zwiększoną częstość występowania anafilaksji idiopatycznej. Carter i wsp. analizowali grupę 56 pacjentów w wieku 13-69 lat z rozpoznaniem anafilaksji idiopatycznej, którzy w ciągu 12 miesięcy mieli co najmniej 3 epizody anafilaksji. Wszyscy pacjenci mieli wykonane następujące badania laboratoryjne: stężenie tryp-

tazy w surowicy krwi, cIgE i sIgE (osa, pszczoła), biopsję szpiku, cytometrię przepływową (ocena ekspresji markerów powierzchniowych – CD25, CD63 i CD203c), hodowlę komórek tłuszcznych oraz badania genetyczne umożliwiające identyfikację osób z mastocytozą. W grupie analizowanych pacjentów u 14% zdiagnozowano zaburzenia dotyczące komórek tłuszcznych, ale bez istotnej ich nadreaktywności. Tryptaza była przydatnym markerem w diagnostyce anafilaksji idiopatycznej szczególnie w grupie pacjentów z mastocytozą lub zaburzeniami monoklonalnymi komórek tłuszcznych [23]. W populacji europejskiej do najczęstszych alergenów indukujących anafilaksję pokarmową należą: mięso czerwone, orzechy, pomidory, mąka pszenna, seler oraz owoce morza. W połączeniu z kofaktorami takimi, jak wysiłek fizyczny, alkohol, niesteroidowe leki przeciwzapalne, infekcje, menstruacja u kobiet, wyżej wymienione alergeny mogą wywoływać objawy anafilaksji. Pomińnięcie tych danych w wywiadzie może spowodować błędną kwalifikację pacjentów do grupy chorych z anafilaksją idiopatyczną [24]. Badania ostatnich lat zwróciły uwagę na nową postać nadwrażliwości związaną z odkryciem swoistych przeciwciał skierowanych przeciwko alfa-gal (oligosacharyd występujący w czerwonym mięsie ssaków – wołowina, baranina, wieprzowina). Przeciwciała te mogą odpowiadać za opóźnioną postać alergii pokarmowej oraz objawy anafilaksji opóźnionej [25, 26]. Prospektywne badanie, przeprowadzone przez Carter i wsp. w grupie 70 pacjentów z rozpoznaniem anafilaksji idiopatycznej, potwierdziło alergię na alfa-gal u 6 chorych. Autorzy tego badania sugerują, że nadwrażliwość na alfa-gal może być czynnikiem sprawczym anafilaksji u pacjentów o niewyjaśnionej przyczynie [27]. Diagnostyka różnicowa anafilaksji idiopatycznej wymaga bardzo dokładnej analizy potencjalnych czynników odpowiedzialnych za wystąpienie objawów klinicznych oraz schorzeń przebiegających z objawami zbliżonymi do anafilaksji. Najnowsze wytyczne sugerują uwzględnienie również następujących schorzeń: wrodzony/nabyty obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka cholinergiczna, alergia na lateks, użądlenia owadów błonkoskrzydłych (pszczoły, osy, szerszenie) i niebłonkoskrzydłych (np. muchówki, mrówki) oraz zaburzenia laryngologiczne i psychiczne (np. zespół Münchausena) [9, 20].

Diagnostyka anafilaksji idiopatycznej

Diagnostyka anafilaksji opiera się przede wszystkim o dokładnie zebrany wywiad, badanie fizykalne, postępowanie w Szpitalnym Oddziale Ratunkowym oraz analizę dokumentacji medycznej. Przydatnym badaniem laboratoryjnym są seryjne pomiary stężenia tryptazy, zarówno wyjściowe, jak i w czasie anafilaksji. Po ustąpieniu objawów, w celu ustalenia potencjalnej przyczyny anafilaksji, wykonuje się testy skórne z wytypowanymi na podstawie wywiadu alergenami z uwzględnieniem alergenów ukrytych, pomiary swoistych IgE skierowanych przeciwko potencjalnym alergenom z wykorzystaniem najnowszych technik laboratoryjnych (diagnostyka komponentowa), stężenie C1-inhibitora celem wykluczenia/potwierdzenia potencjalnego niedoboru lub dysfunkcji oraz przeprowadza się diagnostykę w kierunku mastocytozy/zaburzeń klonalnych komórki tłuszcznej oraz stężenie metabolitów histaminy w 24-godzinnej zbiorce moczu celem potwierdzenia aktywacji komórki tłuszcznej [9, 19, 20]. Patterson i wsp. proponują uzupełnienie diagnostyki anafilaksji idiopatycznej o terapeutyczny test z prednizonem – minimum 40 mg prednizonu na dobę

przez 2 tygodnie. Jeżeli epizody anafilaksji występują pomimo leczenia prednizonem rozpoznanie anafilaksji idiopatycznej jest mało prawdopodobne [1].

Leczenie i zapobieganie anafilaksji idiopatycznej

Leczenie ostrej reakcji anafilaksji idiopatycznej wg wytycznych międzynarodowych, polega na natychmiastowym podaniu domięśniowo lub podskórnie leku pierwszego rzutu czyli adrenaliny (0,3 ml roztworu wodnego 1:1000), 50-60 mg prednizonu doustnie i również doustnie leku przeciwhistaminowego (1-szej lub 2-giej generacji (np. 25 mg hydroksyzyny lub 10 mg cetyryzyny). U pacjentów leczonych Beta-blokerami, przy braku skuteczności pierwszej dawki adrenaliny, należy podać kolejną dawkę lub też glukagon dożylnie w dawce od 3 do 10 mg u dorosłych i kontynuować we wlewie dożylnym w dawce od 0,05 do 0,1 mg/ kg/h [3, 9, 19, 20]. Nie ma bezwzględnych przeciwwskazań do podania adrenaliny, a opóźnione podanie wiąże się z większym ryzykiem zgonu [28]. Interesujące są wyniki badań z zastosowaniem leku biologicznego – przeciwciała monoklonalne anty-IgE Omalizumab, w leczeniu pacjentów z anafilaksją idiopatyczną oporną na standardowe leczenie farmakologiczne. Omalizumab podawany w dawce 300-375 mg podskórnie co 2-4 tygodnie przez 6-12 miesięcy u młodych pacjentów istotnie zmniejszał częstość epizodów anafilaksji [8, 29, 30]. Bardzo ważnym elementem zapobiegania anafilaksji jest edukacja pacjen-

tów dotycząca zarówno postępowania w sytuacji zagrożenia życia/wystąpienia pierwszych objawów (zestaw przeciwwstrząsowy – adrenalina w autostrzykawce, prednizon i lek przeciwhistaminowy) oraz unikania leków, które mogą być czynnikiem ryzyka wystąpienia anafilaksji lub też powodować utrudnienie leczenia [8]. Do leków stanowiących ryzyko wystąpienia ostrych epizodów anafilaksji należą: beta-blokery, blokery receptora angiotensyny, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI), inhibitory monoamino oksydazy (MAOI), niektóre trójcykliczne leki antydepresyjne, np. amitryptylina [8]. W edukacji pacjentów należy zwrócić również uwagę na tzw. ukryte alergeny oraz kofaktory, o których pacjent zwykle nie pamięta lub pomija w wywiadzie [20].

Podsumowanie

Anafilaksja idiopatyczna jest stanem zagrożenia życia. Dotyczy ok. 30-60% przypadków u dorosłych i ok. 10% przypadków u dzieci. Nadal problemem jest znalezienie przyczyny anafilaksji. W patogenezie tego schorzenia istotną rolę mogą odgrywać zespół alfa-gal, mastocytoza, schorzenia przebiegające z aktywacją komórki tucznej oraz ukryte alergeny i kofaktory takie, jak wysiłek fizyczny, alkohol i leki. Objawy kliniczne anafilaksji oraz postępowanie terapeutyczne są identyczne jak w anafilaksji o znanym czynniku sprawczym.

Piśmiennictwo

1. Patterson R. Idiopathic anaphylaxis: the evolution of a disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 1999; 17: 425-8.
2. Lenchner K, Grammer LC. A current review of idiopathic anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 305-11.
3. Nwaru BI, Dhami S, Sheikh A. Idiopathic anaphylaxis. *Curr Treat Options Allergy* 2017; 4: 312-19.
4. Bacal E, Patterson R, Zeiss CR. Evaluation of severe (anaphylactic) reactions. *Clin Allergy* 1978; 8: 295-304.
5. Ditto AM, Harris KE, Kransnick J, et al. Idiopathic anaphylaxis: a series of 335 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77: 285-91.
6. Patterson R, Hogan MB, Yarnold PR, et al. Idiopathic anaphylaxis. An attempt to estimate the incidence in the United States. *Arch Intern Med* 1995; 155: 869-71.
7. Ditto AM, Kransnick J, Greenberger PA, et al. Pediatric idiopathic anaphylaxis: experience with 22 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 320-6.
8. Greenberger PA, Lieberman P. Idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 243-50.
9. LoVerde D, Iweala OI, Eginli A, et al. Anaphylaxis. *Chest* 2018; 153: 528-43.
10. Geha RS, Beiser A, Ren C, et al. Multicenter, double-blinded, placebo-controlled, multiple-challenge evaluation of reported reactions to monosodium glutamate. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 973-80.
11. Geha RS, Buckley CE, Greenberger P, et al. Aspartame is no more likely than placebo to cause urticaria/angioedema: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 513-20.
12. Masood D, Brown JE, Patterson R, et al. Recurrent anaphylaxis due to unrecognized latex hypersensitivity in two healthcare professionals. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74: 311-13.
13. Reed J, Yedulapuram M, Lieberman P, et al. Differences in cytokine production between idiopathic anaphylaxis (IA) subjects and controls. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: S305.
14. Slater JE, Kaliner M. Effects of sex hormones on basophil histamine release in recurrent idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 285-90.
15. Grammer LC, Shaughnessy MA, Harris KE, et al. Lymphocyte subsets and activation markers in patients with acute episodes of idiopathic anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 368-71.
16. Tejedor Alonso MA, Sastre Dominguez J, Sanchez-Hernandez H, et al. Clinical and functional differences among patients with idiopathic anaphylaxis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004; 14: 177-86.
17. Tedeschi A, Lorini M, Sull C, et al. Detection of serum histamine-releasing factor in a patient with idiopathic anaphylaxis and multiple drug allergy syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17: 122-5.
18. Patterson R. Idiopathic anaphylaxis. Providence (RI): Oceanside Publications Inc. 1997: 20.
19. Fenny N, Grammer LC. Idiopathic anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2015; 35: 349-62.
20. Bilo MB, Martini M, Tontini C, et al. Idiopathic anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2019; 49: 942-52.
21. Skypala JJ. Food-induced anaphylaxis: role of hidden allergens and cofactors. *Front Immunol* 2019; 10: 673.
22. Carter MC, Ruiz-Esteves KN, Workman L, et al. Identification of alpha-gal sensitivity in patients with a diagnosis of idiopathic anaphylaxis. *Allergy* 2018; 73: 1131-4.
23. Carter MC, Desai A, Komarow HD, et al. A distinct biomolecular profile identifies monoclonal mast cell disorders in patients with idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 180-8.
24. Wolbing F, Fischer J, Koberle M, et al. About the role and underlying mechanisms of cofactors in anaphylaxis. *Allergy* 2013; 68: 1085-92.
25. Buczyłko K. Zespół alfa-gal – nowe fakty kliniczne, nowe techniki diagnostyczne. *Alergia* 2017; 2: 36-8.

26. Stoltz LP, Cristiano LM, Dowling A, et al. Could chiggers be contributing to the prevalence of galactose-alpha-1,3 - galactose sensitization and mammalian meat allergy? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 664-6.
27. Carter MC, Ruiz-Esteves KN, Workman L, et al. Identification of alpha-gal sensitivity in patients with a diagnosis of idiopathic anaphylaxis. *Allergy* 2018; 73: 1131-4.
28. Moore LE, Kemp AM, Kemp SF. Recognition, treatment and prevention of anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2015; 35: 363-74.
29. Ozdemir O, Bozkurt HB, Elmas B. Omalizumab's role in the treatment of steroid dependent malignant idiopathic anaphylaxis. *Turk Pediatri Ars* 2017; 52: 105-7.
30. Miller RL, Shtessel M, Robinson LB, et al. Advances in drug allergy, urticarial, angioedema, and anaphylaxis in 2018. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144: 381-92.