

ANAFILAKSIJA

IRENA IVKOVIĆ-JUREKOVIĆ^{1,2,3}, MARTA NAVRATIL^{1,2}, DARKO RICHTER⁴

Anafilaksija je hitno stanje koje može biti opasno po život i svaki liječnik koji skrbi o djetetu mora biti upoznat s njezinim zbrinjavanjem. Cilj ovog pregleda je podsjetiti na patofiziologiju anafilaktičke reakcije, prikazati kliničku sliku i kriterije za dijagnozu te posebne oblike anafilaksije. Brzo prepoznavanje simptoma anafilaksije i rana primjena adrenalina ključni su za ishod bolesti. Utvrđivanje uzročnog alergena obavezno je kod sve djece koja su doživjela anafilaksiju. Plan dugoročnog zbrinjavanja i praćenja ovih bolesnika uključuje upute o izbjegavanju uzročnog alergena i postupanju u slučaju recidiva simptoma te poduku o primjeni samoinjektora adrenalina.

Deskriptori: ANAFILAKSIJA, ADRENALIN, SISTEMSKA ALERGIJSKA REAKCIJA, ALERGIJA NA HRANU, ALERGIJA NA UBOD INSEKTA, ALERGIJA NA LIJEKOVE, IDIOPATSKA ANAFILAKSIJA, ANAFILAKSIJA POTAKNUTA NAPOROM

UVOD

Anafilaksija se definira kao "teška, po život opasna generalizirana ili sistematska reakcija preosjetljivosti". Svjetska zdravstvena organizacija preporučuje da se naziv alergijska anafilaksija upotrebljava za imunološku reakciju koja uključuje IgE protutijela, IgG protutijela ili imune komplekse (1). Anafilaktička reakcija može nastupiti i bez posredovanja imunskog mehanizma, a tada se naziva nealergijskom anafilaksijom (raniji nazivi: anafilaktoidna reakcija ili pseudoalergijska anafilaksija). Nealergijska anafilaksija je posljedica izravne degranulacije mastocita koju mogu pokrenuti npr. jodna kontrastna sredstva, neki lijekovi, kao što su acetilsalicilna kiselina, opijati, vankomicin, perioperacijski lijekovi

(pankuronij, norkuronij), ili aktivacije komplementa (npr. propofol). Klinički se ova dva oblika anafilaksije ne mogu sa sigurnošću razlikovati. Neliječena anafilaksija može napredovati do anafilaktičkog šoka. Anafilaktički šok je hitno stanje koje se mora liječiti brzo i sustavno, a temelj liječenja je uobičajeni pristup životno ugroženom bolesniku: uspostava dobre ventilacije i oksigenacije - dišni putovi - A (eng. airway), disanje - B (eng. breathing), cirkulacija - C (eng. circulation) te uspostava hemodinamskih uvjeta koji su temelj optimalnog stanja mikrocirkulacije.

EPIDEMIOLOGIJA

Prema europskim statistikama incidencija anafilaksije u odraslih je 30 na 100.000/na godinu, no podaci za djecu su oskudni, a vlastitih podataka nemamo (2). Dok neka izvješća prikazuju godišnju učestalost anafilaksije kod djece sličnu kao i kod odraslih, prema drugima je ona značajno niža (3, 4). Iz godine u godinu povećava se broj hospitalizacija zbog anafilaksije, posebice kod djece dobi 0-4 godine i 5-14 godina (5, 6). Najčešći uzrok anafilaksije kod djece je hrana (50-56%), na drugom mjestu su lijekovi (5%) i ubodi opnokrila (5%) (7). Među lijekovima, najčešći uzroci anafilaksije su antibiotici, posebice beta

laktami i penicilini, dok su mišićni relaksansi najčešći uzroci anafilaksije tijekom anestezije. Djeca s atopijom, spinom bifidom i višekratnim operacijama imaju povećani rizik za anafilaksiju uzrokovanu lateksom (8). U oko trećine slučajeva nije moguće utvrditi uzrok alergijske reakcije pa tada govorimo o idiopatskoj anafilaksiji (9-11). Teška anafilaksija ima smrtni ishod u 0,65-2% slučajeva, najčešći uzrok fatalnih anafilaksija su lijekovi, a neposredni uzrok smrti je u 96% slučajeva teški bronhospazam (12). Rizik za anafilaksiju povećavaju nekontrolirana astma, sistematska mastocitoza, kardiovaskularna bolest, intersticijska plućna bolest, istovremeno uzimanje nekih lijekova kao što su β -adrenergički blokatori (smanjuju odgovor na salbutamol), α -adrenergički blokatori (smanjuju odgovor na adrenalin), inhibitori angiotenzin konverirajućeg enzima (eng. angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACE-inhibitori) blokiraju učinak angiotenzina i razgradnju kinina), jaka atopija i prethodna anafilaktička reakcija.

PATOFIZIOLOGIJA ANAFILAKSIJE

Svi klinički simptomi IgE-posredovane anafilaksije su posljedica djelovanja kemijskih medijatora - biološki aktivnih produkata iz mastocita, bazofila i eozinofila te serumskih komponenata

¹Klinika za dječje bolesti Zagreb
Klinika za pedijatriju

²Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
Medicinski fakultet u Osijeku

³Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
Fakultet za dentalnu medicinu i zdravlje

⁴Klinički bolnički centar Zagreb
Klinika za pedijatriju

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Irena Ivković-Jureković, dr. med.,
specijalist pedijatrije i uže specijalnosti
pedijatrijske alergologije i kliničke imunologije
Klinika za dječje bolesti Zagreb
10000 Zagreb, Klaićeva 16
E-mail: irena.ivkovic-jurekovic@kdb.hr

komplementa, koagulacije i kalikrein-kininskog puta. Citokini koji djeluju na osjetljivost različitih ciljnih stanica na ove medijatore utječu na težinu simptoma anafilaksije. Degranulacija mastocita i bazofila koja nastaje kao posljedica reakcije između alergena i specifičnih IgE protutijela (sIgE) dovodi do sistemskog otpuštanja različitih biokemijskih medijatora i kemotaktičkih supstanci kao što su histamin, triptaza, kimaza, heparin, citokini čimbenik nekroze tumora (eng. Tumor Necrosis Factor - TNF), interleukin-4 (IL-4), interleukin-13 (IL-13), prostaglandini, leukotrijen B4 (odgovoran za protrahiranu i bifazičnu anafilaksiju), čimbenik aktivacije trombocita (eng. Platelet Activation Factor, PAF) i cisteinil-leukotrijeni (LTC4, LTD4 i LTE4) (13). Histamin svoje djelovanje u anafilaksiji ostvaruje preko vezivanja na H1 i H2 receptore na ciljnim stanicama koje su prisutne u svim tkivima i organima. Posljedica su crvenilo, hipotenzija, glavobolja (preko H1 i H2 receptora) te tahikardija, svrbež, rinoreja i bronhospazam (dominantno preko H1 receptora). Uloga histaminskih H3 i H4 receptora u anafilaksiji kod ljudi nije dovoljno istražena. Triptaza je proteaza dominantno prisutna u humanim mastocitima i ona može aktivirati sustav komplementa kao i kalikrein-kininski sustav što za posljedicu ima hipotenziju, angioedeme, sklonost tromboembolijskim incidentima i razvoj diseminirane intravaskularne koagulacije u teškoj anafilaksiji. Metaboliti arahidonske kiseline, proupalni medijatori - leukotrijeni i prostaglandini, u anafilaksiji uzrokuju bronhospazam, hipotenziju i eritem. Većina ovih medijatora dodatno potiče degranulaciju mastocita, izaziva vazodilataciju, povećava mikrovaskularnu propusnost i spazam glatke muskulature bronha. U teškoj anafilaksiji dolazi do aktivacije sustava komplementa i kalikrein-kininskog puta i kod ovih se bolesnika nađu snižene koncentracije C3 i C4, a povišena koncentracija C3a komponenti komplementa, kao i snižena koncentracija faktora koagulacije V, VIII i fibrinogena (14).

Iako rjeđe, anafilaksija može biti posredovana i IgG protutijelima i u tom slučaju se alergen veže za alergen-specifično IgG protutijelo na receptorima Fc-

gama-RIII na makrofagima i bazofilima. To dovodi do aktivacije ovih stanica i oslobađanja PAF, agregacije trombocita i oslobađanja vazokonstriktora (tromboksan A2) i serotonina. Oni pak izravno djeluju na vaskularne endotelne stanice i povećavaju vaskularnu propustljivost (npr. biološki lijekovi - omalizumab, infliximab) (15 -18). U anafilaksiji posredovanoj imunokompleksima dolazi do aktivacije komplementa imunokompleksima alergena (najčešće molekula ili komponenata molekule lijeka) i IgG protutijela (19). Drugi mogući imunosni mehanizam u anafilaksiji opisan je kod anafilaksije na radiokontrastna sredstva, gdje dolazi do interakcije antigena i Fc fragmenta na IgE ili IgG protutijelima vezanim na površinu mastocita ili bazofila (tzv. eng. cross-linking) i zatim do njihove aktivacije i degranulacije.

Anafilaksiju karakterizira brzi nastup simptoma, u roku nekoliko minuta nakon izlaganja alergenu. Brzina nastupa simptoma ovisi o načinu ulaska alergena u organizam, pa tako intravenozna primjena lijeka (alergena) izaziva simptome u roku par sekundi do minuta, dok ulazak alergena hranom izaziva simptome u roku nekoliko minuta do 1-2 sata. Vrsta alergena također utječe na brzinu pojave simptoma pa tako anafilaksija potaknuta proteinskim alergenima započinje obično unutar 2 sata od ekspozicije dok IgE- posredovana anafilaksija na ugljikohidratne alergene (npr. na meso sisavaca kod osoba senzitiviziranih na galaktoza-alfa-1,3-galaktozu; alfa-gal, i neke biološke lijekove, npr. cetuximab) započinje tipično nakon 4-6 sati od ekspozicije (20, 21). Anafilaksija ima najčešće svoj tipičan tijek s brzim razvojem simptoma koji se uglavnom smiruju također brzo nakon primjene lijekova, ili, što je rijetko ali moguće, spontano, zbog aktivacije vlastitih kompenzacijskih mehanizama (adrenalin, angiotenzin II, endotelin). Moguć je, međutim, i bifazičan tijek pa onda govorimo o bifazičnoj anafilaksiji koju karakterizira ponovna pojava simptoma koji se razvijaju nakon rezolucije početne faze, a bez ponovnog izlaganja alergenu. Procjena učestalosti bifazične anafilaksije varira od 1 do 23% svih anafilaktičkih reakcija, najčešće unutar prvih 8 sati, iako su opisani slučajevi bi-

fazične pojave simptoma i 30 sati nakon pojave inicijalnih simptoma (22, 23). Rekurentni simptomi su najčešće blaži od inicijalnih, iako druga faza simptoma ne mora nužno nalikovati prvoj i nije predvidiva. Urtikarija je najčešći simptom u drugoj fazi, ponekad i jedini, no druga faza anafilaksije može biti teža od prve pa čak i fatalna (24). Patogeneza bifazične anafilaksije nije u potpunosti razjašnjena, a kao mogući mehanizam navodi se influks upalnih stanica kao odgovor na citokine i kemotaksijske čimbenike (interleukin-6, interleukin-10, komponente komplementa C3a i C4a) koji se otpuštaju u akutnoj fazi anafilaksije. Drugi mogući mehanizam je drugi val degranulacije mastocita i nejednaka apsorpcija alergena (npr. nakon oralne ekspozicije) (25, 26). Protrahirana anafilaksija je anafilaktička reakcija koja traje satima, danima ili čak tjednima u ekstremnim i rijetkim slučajevima (25).

Rizik za bifazičnu anafilaksiju imaju bolesnici s teškim inicijalnim simptomima, osobito oni kojima su bile potrebne 2 doze adrenalina i intravenska nadoknada tekućine zbog hipotenzije, te bolesnici kod kojih je liječenje inicijalnih simptoma bilo odgođeno ili neodgovarajuće. Odgađanje primjene adrenalina stvara predispoziciju za bifazičnu i protrahiranu anafilaksiju. Također, bifazična i protrahirana anafilaksija se češće javljaju kod bolesnika koji su se dulje oporavljali od inicijalnih simptoma, kod bolesnika s astmom i pridruženom kardiovaskularnom bolešću i ako su ulazna vrata za alergen bila usta (hrana) (25, 26).

Bolesnici s teškom anafilaksijom koja je zahtijevala ponavljanje adrenalina i intravensku nadoknadu tekućine zbog hipotenzije, s laringealnim edemom ili značajno kompromitiranom respiracijskom funkcijom, moraju se hospitalizirati najmanje 24 sata. Produžena opservacija preporuča se za bolesnike kod kojih je vrijeme od izloženosti alergenu do pojave simptoma bilo dulje od 30 minuta, ako je prošlo više od 60 minuta od pojave simptoma do primjene adrenalina, ako je odgovor na primjenu terapije bio spor, ako su ranije imali bifazičnu anafilaksiju, ako imaju neku pridruženu kardiovaskularnu bolest ili uzimaju β -blokatore.

KLINIČKA SLIKA ANAFILAKSIJE I
KRITERIJI ZA DIJAGNOZU

Anafilaksija je teški generalizirani ili sistemski sindrom koji uključuje respiracijske i/ili kardiovaskularne simptome i/ili znakove kao što su stridor, sviranje u prsima ili hipotenzija. Ako se ne liječi, anafilaksija može brzo napredovati sa sve težim simptomima i potencijalno fatalnim ishodom. IgE- posredovana anafilaktička reakcija nastupa unutar nekoliko sekundi, minuta ili najviše 2 sata od dodira s uzročnim alergenom. Alergeni iz hrane izazivaju simptome unutar 30 minuta, a parenteralno dani lijekovi i ubodi insekata i brže. Kod djece su najčešće prisutni kožni simptomi anafilaksije (svrbež, osobito dlanova, stopala i glave) iako treba imati na umu da se anafilaksija može dogoditi i u odsustvu ovih simptoma. Neki od najtežih oblika anafilaksije (npr. iznenadna hipotenzija) mogu se javiti bez urtikarije i drugih kožnih simptoma i često su refraktorni i na višekratnu primjenu adrenalina (27). Zabrinjavajući znakovi koji upozoravaju na ozbiljnost anafilaktičke reakcije su bronhospazam, laringealni stridor, disfoniya, afonija ili respiracijski distres te serozno curenje nosa, svrbež nosa i oči. Također i abdominalni grčevi, udruženi sa žestokim povraćanjem i/ili proljevom mogu nagovijestiti tešku anafilaktičku reakciju. Osobitost anafilaksije kod djece jest da hipotenzija i šok nisu karakteristični za ranu manifestaciju anafilaksije, ali to ne isključuje opasnost naknadnog nastanka šoka. Budući da svi simptomi anafilaksije ne moraju biti razvijeni u prvi mah, te da se oni mogu razvijati u daljnjem tijeku i ugroziti vitalne funkcije bolesnika, važno je što ranije postaviti dijagnozu na temelju slijedećih kliničkih kriterija:

- Bez obzira na podatak o eventualnoj izloženosti alergenu, na anafilaksiju ukazuje akutni početak simptoma na koži i sluznicama + bronhoopstrukcija i/ili hipotenzija.
- Ako je bolesnik bio izložen vjerojatnom alergenu, na anafilaksiju ukazuje bilo koja dvojna kombinacija slijedećih simptoma: urtikarija s angioedemom ili bez njega, bronhoopstrukcija, hipotenzija, gastrointestinalni simptomi.

Tablica 1.
Vrijednosti sistoličkog tlaka po dobi

Dob	Sistolički tlak (mmHg)
1 mjesec-1 godina	<70
1-10 godina	<70 + (2× godine)
11-17 godina	<90

- Ako je bolesnik bio izložen poznatom alergenu: hipotenzija. Kriteriji hipotenzije kod djece zasnivaju se na sistoličkom tlaku (Tablica 1).

Dijagnoza anafilaksije postavlja se na temelju kliničke slike, a uloga laboratorijskih testova je manje važna. Triptaza u serumu uzetom 15-180 minuta od nastupa simptoma može potvrditi dijagnozu u nekih bolesnika. U anafilaksiji uzrokovanoj hranom vrijednosti triptaze su obično u granicama normale, dok u perioperacijskoj anafilaksiji povišena vrijednost triptaze u akutnoj alergijskoj reakciji ima visoku prediktivnu vrijednost za IgE- posredovanu anafilaksiju (28). Određivanje drugih biomarkera, kao što su histamin, PAF, prodstaglandin D2, leukotrijen LTE4 i drugi koristi se uglavnom u istraživačke svrhe i u malom broju laboratorija.

POSEBNI OBLICI ANAFILAKSIJE I
DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Poseban entitet je anafilaksija potaknuta naporom (eng. Exercise-Induced Anaphylaxis, EIA). To je sindrom karakteriziran urtikarijom, svrbežom, iznenadnim umorom, može progredirati do angioedema, gastrointestinalnih simptoma (grčevi, proljev), laringealnog edema, hipotenzije i vaskularnog kolapsa, a simptomi se javljaju nakon napora. Uglavnom se pojavljuje u adolescenata, a prekid aktivnosti obično dovodi do rezolucije simptoma. Ako se ovi simptomi javljaju udruženo s određenom hranom (najčešće pšenica i druge žitarice, orašidi, ali i voće, povrće, posebice mahunarke), onda govorimo o anafilaksiji ovisnoj o hrani, a potaknutoj tjelesnim naporom (eng. Food Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis, FDEIA) (29).

Kod bolesnika kod kojih se ne može otkriti uzročni alergen, a isključeni su drugi mogući uzroci anafilaksije, govo-

rimo o idiopatskoj anafilaksiji (9-11). U ovim slučajevima je potrebno isključiti druga stanja koja izazivaju simptome anafilaksije, prvenstveno sistemsku mastocitozu i sindrom monoklonske aktivacije mastocita (30, 31).

U slučajevima česte idiopatske anafilaksije (najmanje 2 epizode u posljednja 2 mjeseca ili ≥ 6 epizoda u posljednjih godinu dana) bolesnicima se savjetuje kontinuirano uzimanje peroralnog antagonista histaminskih H1 receptora II generacije tijekom najmanje 3 mjeseca. Ako se i uz ovu terapiju epizode anafilaksije ponavljaju, potrebno je dodati peroralni kortikosteroid, npr. prednizon, tijekom nekoliko tjedana ili mjeseci. Neki bolesnici dobro reagiraju na primjenu stabilizatora mastocita, kao što je ketotifen, na kromolin ili na antagoniste leukotriena - montelukast.

Opisani su pojedinačni slučajevi uspješnog liječenja omalizumabom (monoklonsko anti-IgE protutijelo) i rituksimabom (monoklonsko anti-CD20 protutijelo) kod bolesnika s malignom idiopatskom anafilaksijom kojima je potrebno kontinuirano davanje kortikosteroida za kontrolu simptoma (32, 33). Najčešće dileme u diferencijalnoj dijagnozi anafilaksije prikazane su u Tablici 2 (34).

LIJEČENJE ANAFILAKSIJE

Brzo prepoznavanje simptoma anafilaksije i rana primjena adrenalina ključni su za ishod bolesti. Potrebno je odmah prekinuti dodir s alergenom. Lijek prvog izbora je adrenalin (epinefrin) koji ima jednakomjerno izražene α - i β -adrenergičke učinke. Njegovi α -adrenergički učinci su povećanje perifernog vaskularnog otpora, krvnog tlaka i koronarne arterijske perfuzije, smanjenje angioedema i urtikarije; β 1-adrenergički učinci adrenalina su pove-

Tablica 2.
Diferencijalna dijagnoza anafilaksije (33)

Česte bolesti
Generalizirana urtikarija i/ili angioedem
Akutni napadaj astme
Sinkopa
Napadaj straha/panike
Aspiracija stranog tijela
Kardiovaskularne bolesti (srčani infarkt, plućna embolija)
Neurološki događaji (konvulzije, inzult)
Šok
Hipovolemijski, kardiogeni, septički
Povećano stvaranje endogenog histamina
Sindrom aktivacije mastocita, mastocitoza
Bazofilna leukemija
Postprandijalni sindromi
Skombroidoza*, anisakijaza
Oralni alergijski sindrom
Neorganske bolesti
Disfunkcija glasnica
Hiperventilacija
Psihosomatičke epizode
Sindromi s "navalama crvenila"
Karcinoidni sindrom
Autonomna epilepsija
Ostalo
Nealergijski angioedem
Hereditarni angioedem
Feokromocitom
Reakcija na vankomicin ("red man syndrome")

*skombroidoza - nakon ingestije nepravilno skladištene plave ribe koja sadrži puno histamina - eritem, glavobolja

ćanje kontraktilnosti i frekvencije srca, a β_2 - adrenegički učinak posreduje bronhodilataciju i inhibira otpuštanje upalnih medijatora.

Indikacija za primjenu adrenalina: Adrenalin se primjenjuje ukoliko se pojavljuju simptomi na respiracijskom i/ili kardiovaskularnom sustavu, zatim kod djece koja imaju recidivirajuće anafilaksije popraćene abdominalnim bolovima te u djece s ranije dijagnosticiranom astmom (35).

Način primjene adrenalina. Adrenalin se primjenjuje intramuskularno u dozi 0,01 mg/kg, koncentracija 1:1000

adrenalina (1mg/ml), u područje m. vastus lateralis (anterolateralni predio natkoljenice). Intravenski se adrenalin primjenjuje samo u teškim anafilaktičkim reakcijama koje su refrakterne na intramuskularnu primjenu ili u kardiovaskularnom kolapsu, uz neprekidno monitoriranje rada srca i disanja. Ukoliko se ne može naći venski put, adrenalin se može dati intraosealno ili, ako je dijete intubirano, endotrahealno.

Najviša pojedinačna doza adrenalina je 0,5 mg, a može se ponavljati svakih 5-10 minuta, do stabilizacije stanja. Važno je pratiti rad srca i kod izrazitih palpi-

tacija i tahikardije dozu treba smanjiti ili produljiti razmak između doza.

Samoinjekcija adrenalina. Držanje adrenalina indicirano je u osoba s pozitivnom anamnezom anafilaksije. Samo-injektor se primjenjuje kroz odjeću, u anterolateralni predio bedra - m. vastus lateralis. Standardni pripravci sadržavaju 0,30 mg adrenalina (za odrasle i djecu >30 kg) i 0,15 mg adrenalina (obično uz oznaku "junior") za djecu 15-30 kg, iako se u nuždi mogu dati već od 7,5 kg tjelesne mase.

Indikacija za primjenu samoinjektora adrenalina. Apsolutne indikacije za primjenu su prethodna kardiovaskularna ili respiracijska reakcija na alergen, anafilaksija potaknuta naporom, idiopatska anafilaksija te kod djece s anafilaksijom na hranu i pridruženom astmom. Relativne indikacije su reakcija na malu količinu hrane, podatak o ranijim umjerenim reakcijama na nutritivne alergene (kikiriki, orašidi), udaljenost bolesnika od zdravstvene ustanove i alergija na hranu kod adolescenta (35).

Nadoknada volumena. Kod svake anafilaksije potrebna je intravenska primjena i.v. otopina radi nadoknade volumena, osobito kod teških epizoda anafilaksije popraćenih hipotenzijom. Primjenjuju se kristaloidne otopine ili plazma ekspanderi u dozi 10-20 ml/kg, tijekom 10-20 minuta.

Oksigenacija - Visoki protok kisika je neophodan u bolesnika s anafilaksijom koji imaju respiracijske simptome ili hipotenziju.

Inhalacija β_2 -agonista preko zračne komorice ili nebulizatora primjenjuje se kada uz anafilaksiju postoji i bronhospazam. Treba imati na umu da β_2 -agonisti djeluju vazodilatacijski pa u slučaju anafilaksije s hipotenzijom treba biti vrlo oprezan s davanjem salbutamola. Ponekad inhalacijska primjena adrenalina može biti učinkovitija od salbutamola u slučaju anafilaksije s hipotenzijom i bronhospazmom. Doza adrenalina za inhaliranje izračunava se množenjem parenteralne doze s 10. Ta se količina dopuni fiziološkom otopinom do 5-10 ml. Ako se u anafilaksiji pojavi i laringospazam, primjenjuju se inhalacije 2,25% racemičkog epiniferina.

Antagonisti histaminskih H1 receptora. Uobičajeno je da se u anafilaksiji primjenjuju i antihistaminici, iako oni nikako ne bi trebali prethoditi adrenalinu. Od antihistaminika za parenteralnu primjenu kod nas je dostupan jedino kloropiramin (Synopen®) i to za djecu >5 godina. To je antihistaminik prve generacije koji prolazi krvno-moždanu barijeru sa svim izraženim kolinergičkim nuspojavama i neželjenim reakcijama na središnjem živčanom sustavu. Preostaje da se daju peroralni antihistaminici (35).

Kortikosteroidi. Kortikosteroidi također nisu lijekovi prvog izbora u liječenju anafilaksije jer ne djeluju dovoljno brzo. Ako se primijene parenteralno, počinju djelovati najranije nakon 1 sat, a vršak djelotvornosti postižu u roku 2-4 sata. Primjenjuju se u liječenju anafilaksije jer inhibiraju i smanjuju kasnu fazu alergijskog odgovora. Najčešće se daje metilprednizolon 1-2 mg/kg iv./im. ili hidrokortizon 4-8 mg/kg iv. Kod razvijenog šoka doza je puno viša, 50 mg/kg iv. Ista doza se ponavlja nakon 4 i nakon 24 sata. Treba imati na umu da metilprednizolon 40 mg prašak i otapalo za injekciju (Solu-Medrol®) sadrži laktozu te zbog tragova bjelanjčevine kravljeg mlijeka može izazvati ozbiljnu alergijsku reakciju u bolesnika koji su alergični na kravlje mlijeko, stoga ga oni ne smiju primiti (36).

Anafilaksija može recidivirati nakon prvog napada pa 10-20% djece zatreba drugu dozu adrenalina unutar 1-2 sata, a u 20% djece anafilaksija se ponovno javlja nakon 4-24 sata. Nakon početnog zbrinjavanja dijete treba obavezno uputiti na bolničko liječenje, odnosno promatranje. Prije transporta potrebno je postaviti venski put i dati bolus kristaloidne ili koloidne izosmolarne otopine (0,9% NaCl ili 5% glukoza, ili izosmolarne glukosalina): 10-20 ml/kg kroz 15-30 minuta, uz nastavak polaganom infuzijom, te kortikosteroid iv.

Postupak s djetetom koje je imalo anafilaksiju

Briga o bolesniku s anafilaksijom ne završava nakon zbrinjavanja akutnih simptoma već je dijete i obitelj potrebno savjetovati i opskrbiti uputama o postu-

panju u slučaju ponovne pojave anafilaktičke reakcije. Također je, nakon potpune rezolucije svih simptoma, potrebno utvrditi ili potvrditi uzrok anafilaksije, čak i u slučajevima kad anamneza i klinički tijek govore u prilog jednog određenog alergena (npr. uboda insekta), a posebice u onih bolesnika kod kojih uzročni alergen nije odmah jasno prepoznat. Kada je to moguće, potrebno je učiniti kožno testiranje te određivanje specifičnih IgE protutijela (sIgE) na suspektni alergen. Međutim, treba imati na umu da su mogući i lažno negativni rezultati ako se testiranje radi u refrakternom periodu nakon anafilaktičke reakcije. U tom slučaju preporuča se ponoviti testiranje i određivanje sIgE 4 do 6 tjedana kasnije (37). Ako je uzrok anafilaksije bila hrana, savjetuje se strogo izbjegavanje nutritivnog alergena, a ako se radi o reakciji uzrokovanoj ubodom opnokrilca, dijete je potrebno uputiti alergologu koji će učiniti potrebne dijagnostičke postupke i liječiti dijete specifičnom imunoterapijom alergenima otrova opnokrilca. Ako se pak radi o anafilaksiji uzrokovanoj lijekom, najpametnije je lijek izbjegavati i u pravilu se u ovakvim slučajevima ne rade provokacijski pokusi zbog opasnosti od ponovne sistemske reakcije. Bolje je upotrijebiti alternativni lijek. Kod bolesnika kod kojih se ne može otkriti uzrok anafilaksije treba ponovno razmotriti diferencijalnu dijagnozu i postojanje ev. skrivenog uzročnog alergena. Također treba isključiti sistemska mastocitoza i sindrom monoklonske aktivacije mastocita, osobito ako se anafilaksija ponavlja (9-11, 38).

Svaki bolesnik koji je doživio anafilaksiju, a u slučaju ako se radi o djetetu i svi oni koji skrbe o njemu, moraju biti podučeni kako prepoznati simptome anafilaksije i kako postupiti. Treba dati detaljne pisane upute za primjenu lijekova u slučaju recidiva simptoma, te podučiti bolesnika i obitelj o pravilnoj primjeni samoinjektora adrenalina.

Kratice:

ACE-inhibitori - inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (eng. angiotensin-converting enzyme inhibitors)
sIgE - specifična IgE protutijela
TNF - čimbenik nekroze tumora (eng. Tumor Necrosis Factor)

IL-4 - interleukin-4
IL-13 - interleukin-13
PAF - čimbenik aktivacije trombocita (eng. Platelet Activation Factor)
EIA - anafilaksija potaknuta naporom (eng. Exercise-Induced Anaphylaxis)

NOVČANA POTPORA/FUNDING
Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL
Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST
Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

LITERATURA

- Johansson SGO, Bieber T, Dahl R i sur. A revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of World Allergy Organization. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832-6.
- Sheikh A, Hippisley-Cox J, Newton J, Fenty J. Trends in national incidence, lifetime prevalence and adrenaline prescribing for anaphylaxis in England. *JT Soc Med* 2008; 101: 139.
- Bohlke K, Davis RL, De Stefano F, Mary SM, Braune MM, Thompson RS. Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 536-42.
- Braganza SC, Acworth JP, Mckinnon DR, Peake JE, Brown AP. Paediatric emergency department anaphylaxis: different patterns from adults. *Arch Dis Child* 2006; 91: 159-63.
- Nocerino R, Leone L, Cosenza L, Canani RB. Increasing rate of hospitalizations for food-induced anaphylaxis in Italian children: an analysis of the Italian Ministry of Health database. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 833-5.
- Mullins RJ, Dear KBG, Tang MLK. Time trends in Australian hospital anaphylaxis admissions in 1998-1999 to 2011-2012. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 367-75.
- Braganza SC, Acworth JP, Mckinnon DR, Peake JE, Brown AF. Paediatric emergency department anaphylaxis: different patterns from adults. *Arch Dis Child* 2006; 91: 159-63.

8. Mayumi S, Akemi O, Keigo Y i sur. Manifestation of intraoperative anaphylactic shock along with latex allergy: a pediatric case report. *J Med Invest* 2018; 65: 292-5.
9. Nwaru BI, Dhama S, Sheikh A. Idiopathic anaphylaxis. *Curr Treat Options Allergy* 2017; 4: 312-9.
10. Fenny N, Grammer LC. Idiopathic anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015; 35: 349-62.
11. Ivković-Jureković I. Idiopathic anaphylaxis and histamine intolerance. *Allergy* 2015; 26: 685-7.
12. Brown SGA. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 371-6.
13. Kemp SF, Lockey RF. Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 11: 341-8.
14. Pumphrey R. anaphylaxis: can we tell who is at risk of a fatal reaction? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 285-90.
15. Strait RT, Morris SC, Finkelman FD. IgG-blocking antibodies inhibit IgE-mediated anaphylaxis in vivo through both antigen interception and Fc gamma rIIb cross-linking. *J Clin Invest* 2006; 116: 833-41.
16. Cox L, Platts-Mills TA, Finegold I i sur. American Academy of Allergy, Asthma Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force Report on omalizumab-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1373-7.
17. Limb SL, Starke PR, Lee CE, Chowdhury BA. Delayed onset and protracted progression of anaphylaxis after omalizumab administration in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1378-81.
18. Cheifetz A, Smedley M, Martin S i sur. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: age center experience. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1315-24.
19. Weiss ME, Nyhan D, Peng ZK i sur. Association of protamine IgE and IgG antibodies with life-threatening reactions to intravenous protamine. *N Eng J Med* 1989; 320: 886-92.
20. Van Nunen SA. Tick-induced allergies: mammalian meat allergy and tick anaphylaxis. *Med J Aust* 2018; 208: 316-21.
21. Oshita N, Ichimaru Y, Gamoh S i sur. Management of infusion reactions associated with cetuximab treatment. *Mol Clin Oncol* 2017; 6: 853-5.
22. Lieberman P. Biphasic anaphylactic reactions. *Ann Allergy asthma Immunol* 2005; 95: 217.
23. Mehr S, Liew WK, Tey D, Tang ML. Clinical predictors for biphasic reactions in children presenting with anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 1390.
24. Elis AK, Day JH. Incidence and characteristics of biphasic anaphylaxis: a prospective evaluation of 103 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 64-9.
25. Rohacek M, Edenhofer H, Bircher A, Bingisser R. Biphasic anaphylactic reactions: occurrence and mortality. *Allergy* 2014; 69: 791-7.
26. Alqurashi W, Stiell I, Chan K, Neto G, Alsaadon A, Wells G. Epidemiology and clinical predictors of biphasic reactions in children with anaphylaxis. *Ann Allergy Clin Immunol* 2015; 115: 217-23.
27. Stoevesandt J, Hain J, Kerstan A, Trautmann A. Over- and underestimated parameters in severe Hymenoptera venom-induced anaphylaxis: cardiovascular medication and absence of urticaria/angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 30: 698-704.
28. Kirshna MT, York M, Chin T i sur. Multi-center retrospective analysis of anaphylaxis during general anaesthesia in the United Kingdom: Aetiology and diagnostic performance of acute serum tryptase. *Clin Exp Immunol* 2014; 178: 399-404.
29. Brockow K, Kneissl D, Valentini L i sur. Using a gluten oral food challenge protocol to improve diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 977-84.
30. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy* 2008; 63: 226-32.
31. Gulen T, Hagglund H, Sander B, Dahlen B, Nilsson S. The presence of mast-cell clonality in patients with unexplained anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2014; 44: 1179-87.
32. Demirtürk M, Gelincik A, Colakoğlu B, Dal M, Büyüköztürk S. Promising option in the prevention of idiopathic anaphylaxis: omalizumab. *J Dermatol* 2012; 39: 552-4.
33. Borzutzky A, Morales PS, Mezzano V, Nussbaum S, Burks AW. Induction of remission of idiopathic anaphylaxis with rituximab. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 981-3.
34. Simons FER, Arduzzo LRF, Bilo MB i sur. World Allergy Organisation anaphylaxis guidelines: Summary. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 587-93.
35. Aberle N, Gagro A, Ivković-Jureković I, Matika Šetić A, Mihatrov Štefanović I, Meštrović J, Mišulić J, Pavlov N, Radonić M, Richter D, Rožmanić V. (Radna skupina Hrvatskog društva za alergologiju i kliničku imunologiju) Smjernice za liječenje anafilaksije u djece. <http://www.hpd.hr>
36. Topalušić I, Čuk M, Ivković-Jureković I, Kranjčec D, Navratil M. Anafilaktička reakcija na metilprednizolon kod dječaka s alergijom na bjelančevine kravljeg mlijeka - prikaz slučaja. Međunarodni tjedan alergologije i kliničke imunologije. Zagreb, Zbornik sažetaka. ISBN 978-953-7959-51-7. 2016; 28-9.
37. Muraro A, Roberts G, Clark PA i sur. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of European academy of Allergology and clinical immunology. *Allergy* 2007; 62: 857-71.
38. Schuch A, Brockow K. Mastocytosis and anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017; 37: 153-64.

Summary

ANAPHYLAXIS

Irena Ivković-Jureković, Marta Navratil, Darko Richter

Anaphylaxis is a clinical emergency which could be life-threatening and all physicians caring for children should be familiar with its management. The objective of this review is to remind of the pathophysiology of anaphylactic reaction, describe symptoms and diagnostic criteria as well as describe particular forms of anaphylaxis. Rapid recognition of symptoms and early administration of adrenaline are crucial for the disease outcome. Allergy assessment is mandatory in all children with a history of anaphylaxis. A tailored anaphylaxis management plan is required for these patients and it includes instructions on allergen avoidance and self-injectable adrenaline administration in case of a recurrence of allergic reaction.

Descriptors: ANAPHYLAXIS, ADRENALINE, SYSTEMIC ALLERGIC REACTION, FOOD ALLERGY, VENOM ALLERGY, DRUG ALLERGY, IDIOPATHIC ANAPHYLAXIS, EXERCISE-INDUCED ANAPHYLAXIS

Primljeno/Received: 10. 2. 2019.

Prihvaćeno/Accepted: 15. 3. 2019.