

Anafilaksja

CALMAN PRUSSIN, M.D.*, MICHAEL KALINER M.D.**

* Research Associate, Allergic Diseases Section, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

** Director, Institute for Asthma and Allergy, Washington, D.C.

Anafilaksja jest najbardziej dramatyczną i potencjalnie zagrażającą życiu manifestacją nadwrażliwości mediowanej za pomocą IgE. Zespół ten może dotyczyć niemal każdego narządu, chociaż najczęstsze są reakcje ze strony płuc, układu krążenia, skóry i przewodu pokarmowego. Ciężkość objawów waha się od średnio-ciężkiej pokrzywki do wstrząsu anafilaktycznego i zgonu włącznie.

Nazwę anafilaksja zastosowali Portier i Richet w odniesieniu do zgonu psów spowodowanego podaniem niewielkiej ilości antygeny zwierzętom uprzednio uczulonym na ten antygen. Próbuując, poprzez wcześniejszą iniekcję antygeny, uzyskać stan tolerancji immunologicznej (protective immunity) w stosunku do toksyny morskiego zawilca (sea anemone toxin), niespodziewanie autorzy ci zaobserwowali nagły zgon części psów natychmiast po ich reimmunizacji. Ta dramatyczna i niespodziewana, śmiertelna reakcja była przeciwna (z grec. *ana*-przeciwny) w stosunku do oczekiwanej reakcji protekcyjnej (z grec. *phylax*-ochrona). Za badania na tym polu Richet nagrodzony został w 1913 r nagrodą Nobla w dziedzinie medycyny i fizjologii.

Anafilaksja jest zespołem objawów klinicznych występującym u ludzi nadwrażliwych, w odpowiedzi na kolejną ekspozycję na uczulający antygen. Dla wystąpienia reakcji anafilaktycznej konieczne są:

1. uczulający antygen, najczęściej podany parenteralnie;
2. wystąpienie odpowiedzi typu IgE powodującej systemowe "uczulenie" komórek tucznych i bazofilów;
3. powtórne, najczęściej systemowe, wprowadzenie uczulającego antygeny;
4. degranulacja komórek tucznych z uwolnieniem mediatorów, ich generowaniem lub obydwoma tymi procesami;
5. wystąpienie, w odpowiedzi na uwolnione z komórek tucznych mediatorów, wielu patologicznych reakcji manifestujących się jako anafilaksja.

Pobudzenie komórek tucznych może być zapoczątkowane przez wiele różnych bodźców. W klasycznej, mediowanej za pomocą IgE reakcji anafilaktycznej,

aktywacja jest zapoczątkowana poprzez łączenie się (cross linking) antygeny ze znajdującymi się na mastocytach receptorami IgE o wysokim powinowactwie (FcεRI). W następstwie aktywacji, preformowane i nowo syntetyzowane mediatory, o potencjalnej biologicznej aktywności uwalniane są do otaczających tkanek.

Komórki tuczne bogate są w ziarnistości zawierające dużą liczbę preformowanych mediatorów, w szczególności histaminy. Po aktywacji, zawartość ziarnistości wydzielana jest do otaczających tkanek z następowym uwolnieniem mediatorów. Aktywacja powoduje także syntezę "de novo" i uwalnianie wielu aktywnych mediatorów lipidowych, pochodnych kwasu arachidonowego, w tym prostaglandyny D₂, leukotrienu C₄ i PAF-u (czynnika aktywującego płytki). Te lipidowe mediatory są syntetyzowane dopiero po aktywacji. Ostatnie doniesienia wskazują, że komórki tuczne są źródłem zarówno preformowanych jak i nowo syntetyzowanych cytokin, takich, jak tumor necrosis factor-alfa (TNF-alfa) i interleukina-4. Znaczenie tych mediatorów w anafilaksji wymaga dalszych badań. Ponieważ przyczyną anafilaksji są mediatory uwolnione lub generowane przez komórki tuczne, każdy proces połączony z aktywacją komórek tucznych może powodować taki sam obraz kliniczny. Anafilaksja odnoszona jest zazwyczaj do mediowanej za pomocą IgE i stymulowanej antygenem aktywacji komórek tucznych. Natomiast reakcje anafilaktoidalne oznaczają inne, nie mediowane za pomocą IgE reakcje, w których nie zachodzi immunologiczne rozpoznanie antygeny; np. reakcje powodowane przez środki chemiczne zdolne do bezpośredniego wywołania degranulacji komórek tucznych (środki radiokontrastowe, opiaty).

KLASYFIKACJA PRZYCZYN ANAFILAKSJI

Anafilaksja mediowana za pomocą IgE

Anafilaksja mediowana za pomocą IgE związana jest z niepożądanymi reakcjami powodowanymi przez leki, jady owadów, środki chemiczne, pokarmy, konserwanty i czynniki środowiskowe (tab. I). Czynnikiem odpowiedzialnym za produkcję IgE może być zarówno

pełnowartościowym antygenem jak i haptenem. Przykładowo, surowica końska, używana dawniej jako źródło antytoksyn, zawiera wiele białek będących antygenami. Następujące po sobie reekspozycje na surowicę końską stwarzają prawdopodobieństwo wystąpienia anafilaksji. Surowica końska stosowana jest obecnie w leczeniu rzadko, wyjątek stanowi terapia przeciwko jadowi wężów. Najpopularniejsze źródła antygenów to wyciągi alergenowe, insulina, jad owadów błonkoskrzydłych (np. pszczoł), substancje pokarmowe, guma lateksowa, nasienie i chymopapaina.

Hapteny są molekułami zbyt małymi, aby same mogły wywołać reakcję immunologiczną; jednakże mogą one wiązać się z białkami endogennymi surowicy, takimi jak albuminy, i stawać się antygenami. Przyczyną większości przypadków anafilaksji mediowanych za pomocą IgE jest podanie leków penicylinopochodnych.

Tabela I. Przyczyny reakcji anafilaktycznych/anafilaktoidalnych

Reakcje mediowane za pomocą IgE

Antybiotyki i inne leki
 Obcogatunkowe białka (surowica końska, chymopapaina)
 Pokarmy
 Immunoterapia swoista
 Jady owadów błonkoskrzydłych
 Guma lateksowa (rękawiczki, akcesoria medyczne)
 Nasienie

Reakcje mediowane za pomocą dopełniacza

Krew i produkty krwiopochodne

Nie-immunologiczne aktywatory komórek tucznych

Środki radiokontrastowe
 Opiaty

Modulatory metabolizmu kwasu arachidonowego

Nie-steroidowe leki przeciwzapalne

Anafilaksja wywołana wysiłkiem fizycznym

Anafilaksja idiopatyczna

Anafilaksja związana z miesiączką

Anafilaksja mediowana dopełniaczem

Reakcje anafilaktyczne obserwowane były po podaniu pełnej krwi lub produktów krwiopochodnych takich, jak surowica, osocze, frakcje surowicy i immunoglobuliny. Jednym z mechanizmów odpowiedzialnych za wystąpienie tych reakcji jest powstawanie kompleksów immunologicznych, które powodują aktywację kaskady dopełniacza. Komplement jest odpowiedzialny za generowanie wielu aktywnych produktów; anafilotoksyny C3a, C4a i C5a są zdolne do aktywowania komórek tucznych, a w następstwie powodują wystąpienie reakcji ogólnej. Ponadto anafilotoksyny mogą bezpośrednio powodować wzrost przepuszczalności naczyniowej i skurcz mięśni gładkich. Zatem reakcje anafilaktyczne

mediowane za pomocą dopełniacza zachodzą na drodze immunologicznej, chociaż bez udziału IgE.

Typowe reakcje anafilaksji mediowanej za pomocą dopełniacza widywane są podczas transfuzji krwi, po wytworzeniu w organizmie biorcy przeciwciał (klasy IgG lub IgM) przeciwko składnikom krwi dawcy, zazwyczaj antygenom powierzchniowym komórek lub białkom surowicy. Przykładem takiej reakcji jest niezgodność w grupach głównych krwi ABO, gdy biorca posiada przeciwciała (zazwyczaj klasy IgG i IgM) przeciwko antygenom powierzchniowym krwinek czerwonych dawcy.

Reakcje komórek tucznych mediowane nie-immunologicznie

Czynniki aktywujące bezpośrednio komórkę tuczną powodują wystąpienie zespołu klinicznego, nieodróżnialnego od anafilaksji, na drodze uwalniania z komórek tucznych ich ziarnistości. Dla odróżnienia takich reakcji od reakcji mediowanych immunologicznie (IgE, IgG/dopełniacz), nazywane są one reakcjami anafilaktoidalnymi. Aczkolwiek etapy prowadzące do aktywacji komórek tucznych różnią się w stosunku do klasycznej formy anafilaksji, uwolnienie mediatorów z komórek tucznych prowadzi do zespołu, który jest klinicznie nie do odróżnienia. Przeciwnie niż w patogenezie anafilaksji mediowanej za pomocą IgE, nie wymagane jest wcześniejsze uczulenie, ponieważ reakcja powodowana jest bezpośrednią aktywacją komórek tucznych.

Do najważniejszych czynników powodujących ten typ reakcji należą jodowane środki radiokontrastowe, narkotyki i leki zwiotczające mięśnie. Średnio-ciężkie reakcje obserwowane są u ok. 5% osób otrzymujących środki kontrastowe. Ciężkie reakcje ogólne obserwowane są w 1 na 1000 ekspozycji. Patogeneza reakcji wywołanych środkami kontrastowymi jest nadal niepewna. Roztwory te są hipertoniczne i mogą przez to powodować bezpośrednią degranulację komórek tucznych; ponadto pewną rolę odgrywać może aktywacja dopełniacza i układu krzepnięcia, prowadzące do uwolnienia mediatorów. Nowsze niejonowe środki radiokontrastowe, o niższej osmolarności odznaczają się mniejszą częstością występowania reakcji anafilaktoidalnych.

Ok. 5-10% chorych na astmę oskrzelową uczulonych jest na nie-steroidowe leki przeciwzapalne (NSAID), takie, jak aspiryna i indometacyna. Po podaniu leków z tej grupy u chorych tych pojawia się wyciek z nosa, skurcz oskrzeli i czasami zapaść naczyniowa. Typowo u pacjentów tych występuje tzw. "triada aspirynowa" - obejmująca oprócz objawów uczulenia na aspirynę, przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa i astmę oskrzelową. Dokładny mechanizm leżący u podstaw nadwrażliwości na nie-steroidowe leki przeciwzapalne jest nieznany. Przyczyną zaburzeń wydaje się być, przynajmniej w części, zmiana metabolizmu

kwasu arachidonowego ze ścieżki cyklooksygenazowej na lipoksygenazową. W konsekwencji dochodzi do 1) zmniejszenia produkcji prostaglandyn i tromboksanów oraz 2) zwiększenia produkcji leukotrienów i HETE (kwasy hydroxy-eikozatetraenowe),

Pacjenci nadwrażliwi reagują na wszystkie nie-steroidowe leki przeciwzapalne, niezależnie od różnic w ich chemicznej budowie. Stanowi to argument, że zespół ten nie jest zależny od mediowanego antygenem immunologicznego "rozpoznania" cząsteczki leku, lecz zależy raczej od ich wspólnego farmakologicznego działania.

Anafilaksja wywołana wysiłkiem fizycznym występuje, jak sama nazwa wskazuje, u osób po wysiłku fizycznym. Patogeneza tego niezwyklego zespołu nie jest jasna. Czasami wystąpienie objawów anafilaksji powysiłkowej związane jest również z przyjmowaniem pewnych pokarmów.

Zespół nazywany anafilaksją idiopatyczną opisany został w grupie pacjentów, u których objawy choroby wystąpiły bez uchwytnej przyczyny. U pacjentów tych, z klasycznym zespołem anafilaksji, mimo intensywnych badań, nie udało się ustalić czynników wywołujących chorobę. Rozpoznanie oparte jest na wystąpieniu klinicznych objawów anafilaksji, po wykluczeniu innych znanych przyczyn prowadzących do tej choroby. W trudnych przypadkach rozpoznanie może być potwierdzone określeniem poziomu tryptazy osoczowej (patrz niżej, diagnostyka różnicowa).

Rzadką przyczyną powtarzających się epizodów anafilaksji bez wyraźnie ustalonej etiologii jest anafilaksja związana z miesiączką, zespół nadwrażliwości w stosunku do sekrecji endogennego progesteronu. U niektórych, jednak nie wszystkich, pacjentek z anafilaksją związaną z miesiączką objawy choroby występują cyklicznie w czasie lutealnej fazy cyklu miesiączkowego. Pacjentki te mają dodatnie testy skórne na medroksyprogesteron, występują u nich objawy ogólne po podaniu w infuzji hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) i ustępujące po zablokowaniu funkcji jajników poprzez podanie antagonistów LHRH lub usunięciu jajników.

OBJAWY KLINICZNE

Narządowe objawy anafilaksji pojawiać się mogą ze strony skóry, przewodu pokarmowego, układu oddechowego i układu krążenia.

Typowo pacjenci opisują natychmiastowe wystąpienie po kontakcie z alergenem uczucia strachu przed śmiercią, połączonego z zaczerwienieniem, tachykardią i często świądem skóry. Pozostawione bez leczenia, początkowe objawy mogą szybko pogłębiać się prowadząc do wystąpienia pokrzywki, obrzęku naczynioruchowego, wycieku z nosa, wydzieliny w oskrzelach, astmy, obrzęku krtani, kurczów brzucha, arytmii serca, omdlenia, utraty przytomności wstrząsu i zgonu. Narządy wstrząsowe

zawierają największą liczbę komórek tłuszcznych, tak więc są najbardziej dotknięte przez aktywację mastocytów.

Pokrzywka powstaje w naskórku, na skutek degranulacji komórek tłuszcznych powodującej wzrost przepuszczalności naczyń i ograniczony obrzęk z charakterystycznym uwypukleniem skóry lub bąblem. Towarzyszy temu świąd, za którego wystąpienie odpowiedzialna jest histamina. Obrzęk naczynioruchowy ma podobną patogenezę, jakkolwiek komórki tłuszczne ulegające degranulacji zlokalizowane są w skórze lub tkance podskórnej. Dlatego obrzęk jest bardziej uogólniony niż w pokrzywce, ponadto z powodu relatywnie niewielkiej liczby zakończeń nerwów czuciowych o tej lokalizacji anatomicznej, mniejszy jest również świąd skóry.

PATOGENEZA

W czasie degranulacji komórek tłuszcznych, preformowane i szybko generowane mediatory uwalniane są do tkanki łącznej. Jakkolwiek wiele z tych mediatorów powoduje wystąpienie dramatycznych reakcji, niewiele, poza histaminą, jest zdolnych w postaci aktywnej przenikać do krążenia ogólnego. Jak to podsumowano w tabeli II większość objawów pojawiających się w czasie anafilaksji związanych jest z działaniem histaminy (działającej poprzez receptory H_1 i H_2), prostaglandyn i leukotrienów.

Skutkiem uwolnienia mediatorów z komórki tłuszcznej jest wzrost przepuszczalności naczyniowej, skurcz mięśniówki gładkiej i rozszerzenie naczyń. Wzrost przepuszczalności naczyniowej wiąże się z powstawaniem przestrzeni między komórkami śródbłonka w pozakapilarnych naczyniach żylnych. Wzrost przepuszczalności naczyniowej odpowiedzialny jest za wystąpienie obrzęku tkanek prowadzącego do pojawienia się pokrzywki (jeśli reakcja ograniczona jest do naskórka), obrzęku naczynioruchowego (jeśli reakcja dotyczy skóry i tkanki podskórnej), obrzęku krtani; zatkania nosa, obrzęku błony śluzowej w przewodzie pokarmowym z objawami wzdęcia i kurczów brzucha. Skurcz mięśni gładkich powoduje wystąpienie skurczu oskrzeli i objawów astmy oskrzelowej, jak również kurczów brzucha i biegunki. Rozszerzenie naczyń prowadzi do przekrwienia, zmniejszenia obwodowego oporu naczyniowego, hipotonii i zapaści. Pobudzenie receptorów histaminowych w sercu powoduje tachykardię i ryzyko wystąpienia arytmii.

DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

Rozpoznanie anafilaksji oparte jest zwykle na wywiadzie, w czasie którego pacjent podaje występowanie objawów typowych dla tej choroby. Pacjent zwykle zwraca uwagę na wystąpienie objawów w krótkim czasie po narażeniu na wywołujący reakcję bodziec. Anafilaksję łatwo pomylić z reakcjami wazowagalnymi; odróżnienie obu tych reakcji jest niezmiernie ważne, ponieważ rokowanie i leczenie w obu tych zespołach są całkiem

Tabela II. Procesy odpowiedzialne za objawy kliniczne anafilaksji

Proces patologiczny	Objawy	Przypuszczalny mediator
przepuszczalność naczyniowa	pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, obrzęk krtani	histamina (H1), leukotrieny, prostaglandyny
rozszerzenie naczyń	przekrwienie, bóle głowy	histamina (H1 i H2), leukotrieny, prostaglandyny
skurcz mięśni gładkich	świsty (astma), kurcze brzucha, biegunka	histamina (H1), leukotrieny, prostaglandyny
tachykardia	bicie serca	histamina (H1) i leukotrieny
zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego	omdlenie, utrata przytomności, niedociśnienie	histamina (H1 i H2)

różne. U pacjentów z odruchową reakcją naczyniową występuje zwykle bladość skóry, obfite pocenie się i bradykardia; przeciwnie, przekrwienie, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, świąd skóry, świsty i tachykardia są typowe dla anafilaksji.

Jeśli głównym problemem klinicznym jest obrzęk krtani, anafilaksję należy różnicować z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym. Wrodzonemu obrzękowi naczynioruchowemu nie towarzyszy przekrwienie, objawy astmy ani pokrzywka.

Dla ogólnej mastocytozy charakterystyczne jest zwiększenie całkowitej liczby komórek tucznych. Komórki te mogą ulegać degranulacji powodując objawy miejscowe lub rzadko objawy ogólne identyczne z objawami anafilaksji. Podejrzenie tego rozpoznania powinno nasuwać się wraz z zaobserwowaniem klasycznych czerwono-brązowych plamisto-grudkowych zmian, które nasilają się pod wpływem urazu (objaw Dariera), napadów zaczerwienienia w wywiadzie, zmian kostnych, bólów brzucha i wrzodu żołądka. Obserwowany jest również wzrost stężenia histaminy i metabolitów PGD₂ w moczu. Decydująca o rozpoznaniu jest biopsja szpiku kostnego.

W trudnych diagnostycznie sytuacjach (np. u pacjentów w ciężkim stanie lub pacjentów chirurgicznych) wiele objawów anafilaksji może być zatartych. W sytuacjach, gdy rozpoznanie anafilaksji jest niepewne, diagnozę może potwierdzić pomiar stężenia tryptazy osoczowej. Tryptaza jest enzymem występującym w ziarnistościach komórek tucznych i uwalnianym do krążenia w trakcie degranulacji znajdujących się w naczyniach komórek tucznych. Podczas gdy okres półtrwania naczyniowej histaminy wynosi zazwyczaj minuty, tryptaza pozostaje w krążeniu wystarczająco długo, aby być zmierzoną 3-4 godziny po wystąpieniu reakcji.

LECZENIE

Anafilaksja stanowi stan ostrego zagrożenia, wymagający natychmiastowego leczenia. Jeśli jest to możliwe powinno być usunięte źródło antygeny. Głównym lekiem jest epinefryna (adrenalina) podana podskórną. Lek ten podnosi ciśnienie krwi, antagonizuje wiele z mediatorów anafilaksji i zmniejsza dalsze uwalnianie mediatorów poprzez działanie na komórki tuczne i bazofile. Często

podawane są również leki przeciwhistaminowe, zarówno antagoniści receptora H₁ jak i H₂. Należy zwrócić uwagę na utrzymanie właściwego ciśnienia krwi poprzez podawanie płynów i, jeśli to konieczne, leków podnoszących ciśnienie. Kortykosteroidy nie mają natychmiastowego działania, lecz powinny być podane, aby zapobiec przedłużaniu się lub nawracaniu objawów anafilaksji.

Leczenie anafilaksji staje się skomplikowane w przypadku zwiększonego stosowania blokerów beta-adrenergicznych. W obecności beta-blokerów reakcje anafilaktyczne mogą być groźniejsze, przedłużające się i odporne na leczenie.

PODSUMOWANIE

Anafilaksja jest jednym z najważniejszych ostrych stanów w medycynie, którego patogeneza jest szczególnie dobrze znana. Objawy anafilaksji spowodowane są aktywacją komórek tucznych z następowym uwolnieniem silnych substancji mediatorowych. Do aktywacji dochodzi poprzez wiązanie się immunoglobuliny IgE z receptorami powierzchniowymi komórki tucznej. Reakcje anafilaktyczne powodowane są przez substancje bezpośrednio aktywujące komórki tuczne, nie mające powinowactwa z IgE. Najważniejszymi mediatorami w patogenezie anafilaksji są histamina, prostaglandyny i leukotrieny.

Anafilaksja związana jest zazwyczaj przyczynowo z ekspozycją na specyficzne substancje, takie jak leki, obce białka, substancje pokarmowe, jady owadów i preparaty krwi. Rozpoznanie oparte jest głównie na objawach klinicznych, włączając zaczerwienienie, tachykardię, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, objawy astmy, obrzęk krtani, arytmie serca, wstrząs i zgon. Postępowanie wymaga natychmiastowego rozpoznania i włączenia odpowiedniego leczenia.

Piśmiennictwo

1. Marquardt D.L., Wasserman S.L.: Anaphylaxis. In Middleton (ed) Allergy, Principals and Practice. St.Luis, Mosby, 1993: 1525.
2. Atkinson T.P., Kaliner M.A.: Anaphylaxis. Medical Clinics of North America, 1992, 76: 841.
3. Bochner B.S., Lichtenstein L.M.: Anaphylaxis. New England J.Med., 1991, 324: 1785.