

Anafylaxe u dětí – praktické doporučení

doc. MUDr. Vít Petrů, CSc.

Centrum alergologie a klinické imunologie, Nemocnice Na Homolce, Praha

Anafylaxe je akutní potenciálně život ohrožující syndrom s multisystémovými projevy způsobenými rychlým uvolněním prozánětlivých mediátorů. Významnějším spouštěčem anafylaxe u dětí jsou potraviny (mléko, vajíčko, mouka, sója, arašíd, ryby a další). U nemocných postižených anafylaxi jsou přítomny symptomy kožní, respirační, kardiovaskulární a gastrointestinální. Intramuskulárně podaný adrenalin v autoinjektoru je základním léčebným opatřením. Beta-2 agonisté, antihistaminika a kortikosteroidy jsou léky druhé nebo třetí linie a mohou být účinné při léčbě kožních a respiračních příznaků. Protože po vyřešení akutního stavu se může objevit druhá fáze reakce, je třeba každého pacienta před propuštěním do domácí péče pozorovat. Nemocný musí být vybaven adrenalinovým autoinjektorem a následně poslán k alergologovi k dalšímu vyšetření a edukaci.

Klíčová slova: anafylaxe, adrenalin.

Anaphylaxis in children – a practical recommendation

Anaphylaxis is an acute, potentially life-threatening syndrome with multisystemic manifestations due to the rapid release of proinflammatory mediators. In children, foods can be a significant trigger for anaphylaxis (milk, eggs, wheat, soy, peanuts, fish and others). Patients experiencing anaphylaxis can present with cutaneous, respiratory, cardiovascular or gastrointestinal manifestations. Epinephrine given intramuscularly remains the mainstay of treatment for this condition. Other second or third-line therapies, such as inhaled beta-2 agonists, H1 and H2 receptor antagonists and corticosteroids, may play a role in resolving respiratory and cutaneous signs and symptoms. Biphasic reactions may occur during the resolution phase of symptoms and, thus, all patients should be observed before discharge from hospital. On discharge, all patients should be prescribed epinephrine autoinjectors, and referred to an allergist for further evaluation and education.

Key words: anaphylaxis, epinephrine.

Pediatr. praxi 2015; 16(4): 224–226

Anafylaxe je soubor náhle vzniklých závažných až život ohrožujících symptomů, vyskytujících se většinou na více orgánech (kůže, dýchací, zažívací a kardiovaskulární trakt). Nejtěžším projevem anafylaxe je anafylaktický šok. Nejčastější příčinou anafylaxe u dětí jsou potraviny. Až na dalším místě stojí léky, hmyzí jedy a další alergeny, fyzická námaha a jiné, někdy i neznámé vlivy. Náchylnější k anafylaxi jsou kojenci, adolescenti, těhotné ženy, staří lidé, pacienti s astmatem a kardiovaskulárními chorobami, lidé s mastocytózou a ti, kteří užívají pravidelně nějaké léky (1). Dle recentních literárních údajů došlo v posledních 20 letech k mnohonásobnému vzestupu prevalence anafylaxe včetně nutnosti hospitalizace, ale vůbec se nezvýšila mortalita (2).

Etiologie a patogeneze

Anafylaxe většinou vzniká na podkladě senzibilizace organismu, vytvořené opakovaným kontaktem s alergenem. Její podstatou je imunologická reakce zprostředkovaná protilátkami typu IgE a výsledkem je tvorba a uvolnění biologicky aktivních mediátorů zodpovědných za klinický průběh reakce. K tomuto uvolnění dochází cestou imunologickou nebo neimunologickou, určitou roli sehrávají i faktory neurogení. Anafylaktická reakce ale může vzniknout i u pacientů, kteří netvoří IgE protilátky, nejsou senzibilizováni a řazení mezi atopiky. Pokud je anafylaxe zprostředkována protilátkami typu IgE,

mluvíme o pravé anafylaxi, v ostatních případech se jedná o reakce anafylaktoidní. Klinické projevy a léčebný postup se však neodlišují (1, 3, 4).

Nejčastější příčinou vzniku anafylaxe jsou potraviny, u dětí je jimi způsobeno až 75 % všech reakcí. V raném dětském věku je častým vyvolatelem anafylaxe bílkovina kravského mléka (beta-laktoglobulin, kasein). Reakce se objevuje při přechodu z výživy mlékem mateřským. Podobně tomu může být v případě alergie na vaječný bílek (ovoalbumin, ovomukoid a další) nebo žloutek (liverin). V pozdějším věku jsou příčinou potíží různé typy mouky (pšeničná, žitná, kukuřičná), ovoce, ořechy (lískový, vlašský, kešu, pistácie, mandle, paraořechy, pekan), luštěniny (arašíd, sója), ryby a mořské plody, některé druhy zeleniny (celer, mrkev) a další. Zodpovědná za nesnášenlivost potravin mohou být také různá potravinová aditiva, barviva a konzervační látky.

Významně menším anafylaktogenním rizikem pro děti jsou farmaka (antibiotika, lokální anestetika, očkovací látky, diagnostické nebo léčebné alergeny a další imunopreparáty). Také hmyzí jedy nebo latex představují větší riziko pro dospělé než pro děti. Anafylaxe vyvolaná fyzickou námahou může být navozena nejen samotnou pohybovou zátěží, ale i její kombinací s předchozím požitím většího objemu stravy nebo s užíváním některých léčiv. Stejně projevy může mít celotělové působení chladu, např.

v horkém létě při koupeli ve studené vodě. V některých případech se i přes podrobné vyšetření nepodaří příčinu vzniku anafylaxe objasnit (idiopatická anafylaxe) (1, 3).

Mezi nejvýznamnější biologicky aktivní preformované **mediátory**, které se podílejí na klinické symptomatologii anafylaxe, řadíme histamin. Existuje ale i řada dalších, jako např. tryptáza, chymáza, katepsin C, karboxypeptidáza A, kininogenáza. Z nich především tryptáza má významnou roli. Vyskytuje se ve dvou formách: alfa-tryptáza je secernována konstitučně, zatímco beta-tryptáza jenom při degranulaci mastocytů. V průběhu anafylaxe její sérová koncentrace vrcholí do 60–90 minut a přetrvává 6–12 hodin po epizodě. Toho se využívá v **diagnostice ex post**, zvl. u nejasných případů. Je třeba odebrat dva vzorky krve, jeden co nejdříve po vzniku reakce a druhý s časovým odstupem mnoha hodin nebo i dní (tabulka 1). Vyšetřit sérovou koncentraci histaminu není možné pro jeho rychlý metabolismus (během 30–60 minut po reakci není detekovatelný). Rozvoj anafylaxe podporují i následně produkované mediátory (prostaglandiny, cysteinylóvé leukotrieny, faktor aktivující destičky a řasa cytokinů produkovaných mastocyty a bazofily).

Klinické projevy

Symptomatologie anafylaxe **u dětí se ve své podstatě neliší od projevů v dospělosti**.

Tabulka 1. Indikace a provedení odběru krve k vyšetření koncentrace sérové tryptázy (seznam pracovišť provádějících vyšetření: www.csaki/aktualne/tryptaza.cz)

Při anafylaktické reakci:

- první odběr v intervalu 15 min. až 3 hodin po počátku příznaků anafylaxe
- druhý odběr za 24 hodin nebo později po odeznění příznaků

Stanovení post mortem (posouzení anafylaxe jako možné příčiny smrti):

- odběr do 48 hodin od smrti

Stanovení bazální tryptázy (diagnostika systémové mastocytózy, syndromu aktivace mastocytů či jiného myeloidního proliferativního onemocnění):

- odběr kdykoliv

Odběr séra (lze i plazma – EDTA nebo heparin): Uchování vzorku – optimálně oddělit centrifugací sérum/plazmu do 2–3 hodin od odběru, uchovat v teplotě 2–8 °C do jednoho týdne, nebo uchovávat déle při -20 až -70 °C. V případě potřeby pro transport možno vzorky (sražená krev nebo krev s EDTA či heparinem) uchovávat chlazené při 2–8 °C nebo při pokojové teplotě max. do 2 dnů a poté oddělit centrifugací.

Tabulka 2. Indikace pro vybavení pacienta adrenalinovým autoinjektorem dle EAACI

Pacienti s anamnézou prodělané anafylaxe

Anafylaxe navozená potravinami, hmyzím jedem, latexem nebo aeroalergeny.

Anafylaxe indukovaná fyzickou zátěží.

Idiopatická anafylaxe.

Pacienti v riziku vzniku anafylaxe

Nestabilní nebo středně těžké či těžké perzistující astma + alergie na potraviny.

Systémová reakce na hmyzí jed (u neléčených udržovacími dávkami alergen. imunoterapie).

Systémová reakce na hmyzí jed + mastocytóza nebo zvýšená sérová tryptáza (i u léčených udržovacími dávkami alergenové imunoterapie).

Klinické projevy reakce jsou tak typické, že v mnoha případech nečiní potíže nemoc správně diagnostikovat, především tehdy, když je zřejmá souvislost mezi vznikem symptomů a bodnutím hmyzu, požitím potraviny nebo aplikací léku u dosud zdravého člověka. Krátce po kontaktu s vyvolávající příčinou dochází k alergickým projevům na kůži (pruritus, erytém, makulopapulózní vyrážka, urtikarie nebo angioedém), v dýchacím ústrojí (rýma, kašel, sípavý dech, astmatický záchvat), trávicím systému (nauzea, zvracení, bolesti břicha, průjem) a krevním oběhu (tachykardie, hypotenze, arytmie, kolaps). Při plně rozvinutém šoku pacient upadá do bezvědomí a má svalové záškuby. Povolení svěračů způsobí pomočení a pokálení. Asi u 10 % pacientů postižených anafylaxí dochází k úmrtí, a to zástavou dechu a srdeční činnosti. Jej příčinou je selhání krevního oběhu (hypovolemický šok) a hypoxie způsobená bronchospasmem či edémem hrtanu.

Symptomy anafylaxe se většinou objeví do 2 hodin po expozici alergenem. Po požití potravin dříve (do 30 minut) a ještě v kratším intervalu po bodnutí hmyzem nebo injekční aplikací léku. Čím dříve, tím je větší riziko fatální reakce (5).

Průběh anafylaxe může být jednofázový nebo dvoufázový. Recidiva se může objevit až u 20 % pacientů a rozvíjí se většinou do 24 hodin. Průběh recidivy bývá mírnější a většinou již neohrožuje postiženého na životě. Příčina vzniku je neznámá.

V diferenciálně diagnostické rozvaze je třeba myslet na vazovagální synkopu s hypotenzí

(např. u dospívajících dívek), hereditární angioedém (liší se od alergie nesvědčivými bledými otoky), epileptický záchvat, panickou ataku či jiné urgentní situace. Podobné kožní projevy jako při anafylaxi mohou být přítomny u cholinergní urtikarie nebo systémové mastocytózy, erytémem se mohou manifestovat těž postprandiální syndromy navozené např. glutamátem sodným (syndrom čínské restaurace) nebo projevy histaminové intolerance. Testem, který je v diagnostice anafylaxe přínosem, je stanovení tryptázy v séru (viz výše), to je možné provést i po smrti, např. v kriminalistice, pro podporu diagnózy anafylaxe jako příčiny úmrtí z neznámých důvodů (3).

Léčba anafylaxe

Léčebným zákrokem 1. linie je intramuskulární aplikace adrenalinu. Již na tomto místě nutno zdůraznit, že neexistuje absolutní kontraindikace jeho použití při anafylaxi. Dávkování adrenalinu: 0,1 ml, tj. 100 µg/10 kg hmotnosti, max. 0,5 ml i. m., možno opakovat á 5 minut. Při neúspěchu i. v. infuze 0,5 ml adrenalinu/500 ml fyziologického roztoku v dávce 1 ml/min (dle stavu, pulzové frekvence a výše tlaku krevního až 10 ml/min) + monitorování pacienta. Alternativní aplikační cestou je sublingvální injekce nebo v rámci resuscitačních postupů intratracheální podání. Častou chybou je poddávkování léku nebo jeho pozdní aplikace! (1, 5, 6). Včasně užití prokazatelně snižuje riziko nutnosti následné hospitalizace pro nezvládnutí reakce navozené potravinovou alergií (7).

Intramuskulární aplikace adrenalinu je jednoznačně preferována před subkutánní (injekce do stehna je dokonce účinnější, než do m. deltoideus). Randomizovaná studie na dětech s rizikem anafylaxe prokázala, že po i. m. injekci v dávce 0,3 mg do stehna je doba za kterou bylo dosaženo maximální koncentrace v séru (t_{max}) 8 ± 2 min., zatímco po subkutánní aplikaci stejné dávky je t_{max} 34 ± 14 minut (8). Nitrovalové podání je významně bezpečnější ve srovnání s intravenózním a přináší menší možnost předávkování i nižší riziko vzniku kardiovaskulárních komplikací (9).

Užití adrenalinového autoinjektoru má přednost před aplikací klasickou injekcí u laičů i profesionálů. Proto je doporučeno vybavení lékařských brašen první pomoci adrenalinovými autoinjektory. Příprava a vlastní podání adrenalinu z ampule klasickou injekční stříkačkou jsou příliš zdlouhavé. Bylo prokázáno, že sestry specialistiky z jednotek intenzivní péče dokážou takto aplikovat adrenalin kojenci v průměru za 30 sekund, sestry z běžného oddělení za 40 sekund, lékaři za 50 sekund a instruovaní laici až za 142 ± 13 sekund (10).

Na našem trhu je k dispozici adrenalin v autoinjektoru v dávce 0,15 mg (EpiPen Jr 150 µg) určený pro děti vážící do 25 kg a v dávce $1 \times 0,3$ mg (EpiPen 300 µg), event. $2 \times 0,3$ mg pro děti nad 25 kg a pro dospělé. **Preskripce léku od roku 2015 nemá omezení na odbornost**, takže jej může předepsat každý lékař a ne jenom alergolog, jak tomu bylo doposud. Adrenalinovým autoinjektorem musí být dle doporučení Evropské akademie alergie a klinické imunologie (EAACI) vybaven každý, kdo anafylaxi prodělal nebo ten, kdo je v riziku vzniku anafylaxe (tabulka 2). Jsou situace, kdy je třeba zvážit potřebu vybavení pacienta dvěma autoinjektory (tabulka 3). Při preskripci adrenalinu je nutno rodiče dítěte a event. i samotného pacienta kvalifikovaně poučit, aby uměl s injekcí správně zacházet. S užitím autoinjektoru jsou často spojeny různé mýty, např. že doba nezbytná pro podání celé dávky je 10 sekund (doporučuje se počítání do 10 při držení autoinjektoru ve stehenním svalu). Ve skutečnosti je ale plná dávka většinou podána během 3 sekund. Také není pravda, že délka jehly je krátká, takže nemusí vždy dosáhnout až do musculus vastus lateralis. Konec jehly není definitivní hloubkou, kam může adrenalin dosáhnout. Lék je totiž autoinjektorem injikován pod tlakem kolem 14,6 mm Hg, který umožňuje dostatečné dosažení plného průniku do svalu i přesto, že délka jehly k němu nedosahuje (11, 12).

Adrenalin se má uchovávat při teplotě do 25 °C (15–30 °C), a protože je fotosenzitivní, tak v uzavřeném pouzdře. Nic se ale nestane, pokud by byl uložen do ledničky a došlo k jeho

Tabulka 3. Indikace pro vybavení pacienta dvěma adrenalinovými autoinjektory dle EAACI

Předchozí téměř fatální anafylaxe.
 Nestabilní, nebo středně těžké či těžké perzistující astma + alergie na potraviny.
 Současně přítomna mastocytóza nebo zvýšená sérová tryptáza.
 Horší dostupnost lékařské péče nebo jazyková bariéra.
 Obezita nebo nadváha.

Tabulka 4. Informační povinnost značení potravinových alergenů a výrobků z nich

1. Obiloviny obsahující lepek
2. Koryši
3. Vejce
4. Ryby
5. Arašidy (podzemnice olejná)
6. Sójové boby a sója
7. Mléko
8. Ořechy (suché skořápkové plody)
9. Celer
10. Hořčice
11. Sezam
12. Oxid siřičitý a siřičitany v koncentracích nad 10mg/kg nebo 10 mg/l
13. Lupina (vlčí bob)
14. Měkkyši

zmražení. Po uvedení do kapalného stavu si zachovává svoji účinnost a lze ho bezpečně použít (13). Stejně tak se doporučuje při anafylaxi aplikovat i lék s prošlou záruční lhůtou v případě, že není po ruce přípravek neexpirovaný. Je ale třeba počítat s menší účinností této nouzové terapie.

Léčebným zákrokem II. linie je odstranění spouštěče anafylaxe (pokud je to možné), telefonické volání o pomoc (tel. č. 155, 112), polohování pacienta (vleže se zdviženými končetinami, při dušnosti v polosedě), inhalace kyslíku, intravenózní podání tekutin (např. fyziologický roztok v dávce 30 ml/kg/hodinu) a v případě astmatických projevů inhalace 4 dávek beta-mimetika v dávkovém aerosolu (např. Ventolin) (5).

Až léčebným zákrokem III. linie je aplikace antihistaminik (např. Dithiaden im. nebo iv.), glukokortikosteroidů (např. Hydrocortison, Solumedrol) nebo v případě léčby pacienta beta-blokátory a jeho rezistenci na terapii adrenalinem glukagon (GlucaGen). Injektivat kalcium nemá žádné opodstatnění. I po odeznění anafylaxe je nutno pacienta před propuštěním do domácí péče dále pozorovat, aby při event. vzniku bifázické reakce mohlo být adekvátně léčebně postupováno (5).

Prevence

Pokud se podaří rozpoznat etiologické agens, je nutné důslednou eliminací bránit recidivě potíží. Znamená to vyvarovat se požití rizikových potravin, omezit pohyb v místech, kde hrozí riziko bodnutí hmyzem, hlásit při ordinování léků podezřelou reakci, které se objevily někdy v minulosti. Nemocní s potravinovou alergií musí sledovat výčet alergizujících složek na etiketách a jídelních lístcích v restauracích a dalších stravo-

vacích provozech. Nařízení EU č. 1169/2011 dává u nás od 13. 12. 2014 povinnost výrobcům potravin, aby při nákupu potravinářských výrobků nebo jídel ve veřejném stravování informovali spotřebitele o přítomnosti 14 nejdůležitějších potravinových alergenů viz tabulka 4 (14).

Dlouhodobé užívání antihistaminik nebo kromonů (Nalcrom) u potravinových alergiků snižuje riziko vzniku anafylaxe. Hmyzí alergenová imunoterapie má absolutní indikaci tam, kde bodnutí hmyzem způsobilo těžkou systémovou reakci s oběhovými a/nebo respiračními postiženími a je prokázána protilátkami IgE mediována alergie (kožní testy, specifické IgE). Její účinnost je vysoká, úplné selhání je zcela výjimečné (3).

V rámci celosvětové kampaně iniciované v roce 2014 Světovou alergologickou organizací (World Allergy Organization) pod názvem „Anafylaxe – když alergie může být těžká a fatální“ je třeba edukovat zdravotnickou veřejnost a současně i zvýšit povědomí laiků o příčinách vzniku, projevech a léčbě anafylaxe. Vhodné by bylo umístění adrenalinových autoinjektorů ve veřejných prostorách (nákupní střediska, sportovní stadiony, letiště, restaurace, školy). Dle některých údajů 10–18% reakcí vznikne ve škole a kolem 24% dětí má ve škole svoji první anafylaktickou reakci. Proto již v roce 2009 Česká iniciativa pro astma o.p.s. ve spolupráci s Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy zahájila akreditovaný program postgraduálního vzdělávání učitelů mateřských, základních a středních škol s názvem „7A – 7x o alergii a astmatu“. Dosud jím u nás prošlo více jak 2000 pedagogů a 19 škol, kde byli proškoleni všichni zaměstnanci, získalo certifikát „Škola přátelská astmatu a alergii“. Účastníci semináře se mimo jiné učí rozpoznat příznaky anafylaxe, poskytovat první pomoc, za-

cházet s adrenalinovým autoinjektorem i předvídat okolnosti vzniku závažných reakcí.

Závěr

Anafylaxe má ze všech šokových situací nejlepší prognózu. Ta je ale přímo úměrná kvalitě a rychlosti diagnostiky a terapie. Adrenalin včas a správně aplikovaný snižuje letalitu anafylaxe na minimum. Absolutní kontraindikace jeho podání při anafylaxi neexistuje. První pomoc při anafylaxi musí umět poskytnout nejen zdravotník, ale i laik. Proto je u nás výchově široké veřejnosti v této problematice věnována náležitá pozornost.

Literatura

1. Simons FER. Anaphylaxis. In: Global atlas of Allergy, EAACI 2014.
2. Turner PJ, Gowland MH, Sharma V, et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: An analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992–2012. *J Allergy Clin Immunol*, 2015; 135: 956–963.
3. Petrů V, a kol. Anafylaxe. In: Dětská alergologie, Mladá fronta, 2012.
4. Petrů V, Krčmová I. Anafylaktická reakce. Farmakoterapie pro praxi. Jesenius Maxdorf, 2006
5. Muraro A, Roberts G, Worm M et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Position paper. *Allergy* 2014; 69: 1026–1045.
6. Petrů V. Adrenalin – lék první volby v léčbě anafylaxe. *Alergie* 2009; 11: 39–43.
7. Fleming JF, Clark S, Camargo CA, et al. Early treatment of food-induced anaphylaxis with epinephrine is associated with low risk of hospitalization. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3: 57–67.
8. Simons FER, Roberts JR, Gu X, et al. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 106: 1040–1044.
9. Campbell RL, Bellolio MF, Knutson BD, et al. Epinephrine in anaphylaxis: Higher risk of cardiovascular complication and overdose after administration of intravenous bolus epinephrine compared with intramuscular epinephrine. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3: 76–80.
10. Simons FER, Chan ES, Gu X, et al. Epinephrine for the out-of-hospital (first aid) treatment of anaphylaxis in infants: is the ampule/syringe/needle method practical? *J Allergy Clin Immunol* 2001; 106: 1040–1044.
11. Lieberman P. The 10-second rule and other myths about epinephrine and autoinjectors. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 107: 189–190.
12. Baker TW. The TEN study: time epinephrine needs to reach muscle. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 107: 235–238.
13. Rachid O, Simons FRE, Rawa-Qalaji M, et al. Epinephrine autoinjectors: Does freezing or refrigeration affect epinephrine dose delivery and enantiomeric purity? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3: 294–296.
14. Solařová V. Informace pro potravinové alergiky, 2015, Alergocentrum Šumperk, v tisku.

Článek doručen redakci: 31. 5. 2015

Článek přijat k publikaci: 19. 6. 2015

doc. MUDr. Vít Petrů, CSc.

Centrum alergologie
 a klinické imunologie,
 Nemocnice Na Homolce
 Roentgenova 2, 150 30 Praha 5
 vit.petr@homolka.cz

