

ANAFILAXIA LA COPIL

Prof. Dr. Stela Goția

Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași

REZUMAT

Anafilaxia este o reacție sistemică severă, potențial fatală, provocată de mediatori ai mastocitelor și bazofilelor descărcați brutal prin mecanism dependent de IgE (cel mai frecvent) sau prin mecanisme non IgE. Factorii de risc pentru anafilaxie, ca și cei care cresc riscul de anafilaxie fatală, modulează rapiditatea debutului (10-20 minute) și severitatea răspunsului clinic (de la manifestări simple până la șoc). Ghidul de diagnostic și tratament al anafilaxiei (updateat în 2012) a stabilit criteriile de diagnostic, pașii terapeutici în această urgență majoră (în comunitate și în spital) cât și dispensarizarea. Cunoașterea și aplicarea acestui ghid la toate nivelurile de îngrijire a bolnavilor a devenit obiectiv principal în educația medicală continuă pe plan internațional.

Cuvinte cheie: anafilaxie, copil, șoc anafilactic, ghid de diagnostic și tratament

Anafilaxia este o reacție alergică severă care debutează rapid și care poate fi cauză de moarte (1). Reacția anafilactoidă este o reacție provocată de mediatori ai mastocitelor și bazofilelor descărcați brutal, fără mediere IgE. Evenimentele clinice care exprimă suferința multiorganică debutată brutal într-un context care sugerează descărcarea mastocitelor și bazofilelor prin mecanisme IgE sau non IgE sunt grupate în „sindrom anafilactic” (1,2).

Creșterea frecvenței anafilaxiei în ultimele decade se înscrie în expansiunea epidemiologică a bolilor alergice. Rocketer Epidemiology Project (studiu populational în Minesota – 2006) a estimat la vârsta de 9 ani o frecvență de 75,1/100.000 și la grupa de vârstă 10-19 ani 65,2/100.000 copii; global (la toate vârstele) s-a înregistrat o creștere a frecvenței anafilaxiei de la 46,9/100.000 locuitori în 1990 la 58,9/100.000 în anul 2000 predominând vârsta 0-19 ani (3). Alves în 2001 a raportat o creștere a anafilaxiei la copil cu 47,4% într-o perioadă de 5 ani, lotul cuprinzând sugari (17,9%) și un nou-născut (4).

În țările dezvoltate, în anafilaxie domină sensibilizarea alimentară (85%), iar în țările asiatice medicamentele și substanțele de contrast (44-53%) (3).

Decesele prin anafilaxie au avut o frecvență aproximativă între 0,6-2% și s-au produs majoritar

în afara unităților spitalicești; frecvența reală a deceselor prin anafilaxie poate fi subestimată (2).

Factorii de risc pentru anafilaxie sunt vârsta, calea de pătrundere a agentului anafilactogen (calea parenterală este urmată de debut mai rapid și mai sever decât cea orală), atopia, expunerile anterioare la alergen, antecedente la anafilaxie cu sau fără recăderi. Mastocitoza sistemică și tratamentul cronic cu beta blocante și inhibitori ai enzimei de conversie cresc riscul de șoc sever refractar (5). Descifrarea corectă a factorilor de risc este împiedicată de inabilitatea frecventă de identificare a cauzei, lipsa de experiență în recunoașterea anafilaxiei, lipsa kiturilor de diagnostic etc. (5,6).

Patogenia anafilaxiei este dominată de efectele mediatorilor celulelor metacromatice activate brutal.

Mastocitele sunt un grup celular heterogen, multifuncțional, cu următoarele fenotipuri imunochimice: mastocite cu conținut crescut în triptază (MCT) corelate cu sistemul imun de apărare și mastocite care conțin triptază și chimază (MCTC) implicate în angiogeneză și remodelări tisulare (sistem non-imun). Ambele fenotipuri exprimă receptori de înaltă afinitate pentru IgE și apar în țesuturi cu abundență specifică bolii. Prin activare eliberează imediat (1-2 minute) mediatori preformați conținuți în granule secretorii: histamină, triptază, kimază, carboxipeptidază, catepsina C. În continuare eliberează mediatori nou formați: prostaglandina D2 (kemo-

Adresa de corespondență:

Prof. Dr. Stela Goția, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Str. Universității nr. 16, Iași

e-mail: dgotia@yahoo.com

atractant pentru Th2, eozinofile, bazofile), leucotriena C4, citokine (IL4, IL5, IL13, GM-CSF, TNF alfa) care amplifică și aprofundează efectele mediatorilor preformați.

Bazofilele prin activare eliberează mediatori: histamina, triptaza, leucotriena C4, IL4, IL13, PAF, proteina bazică majoră, peptid chemoatractant etc. (6,7).

La copil, în alergia alimentară fatală, s-au descris particularități patogenetice: nivelul triptazei normal sau puțin crescut, bazofilele nu eliberează histamina în stadiul precoce, citokinele și mediatorii eliberați precoce activează și receptori de joasă afinitate pentru IgE de pe macrofage, monocite, celule endoteliale (8).

Activarea receptorilor histaminei are o reflectare clinică complexă; activarea H1 produce bronhoconstricție și crește vâscozitatea mucusului, în interacțiune cu H2 activat produce bronhospasm, crește permeabilitatea vasculară, induce hipotensiune arterială, tahicardie, cefalee și congestie cutanată. Creșterea producției de mucus rezultă din interacțiunea H1 cu H2, iar pruritul cutanat și congestia din interacțiunea H1 cu H3 (9).

Triptaza (fracțiunea α) crește timpul de coagulare, nu are inhibitori endogeni, induce bronhoconstricția. Valoarea serică se corelează liniar cu cea a histaminei, dar, spre deosebire de aceasta, timpul de înjumătățire este mai lung (60 minute), de aceea poate fi marker de diagnostic retrospectiv. Valorile serice ale triptazei au fost crescute la 40% dintre sugarii cu moarte subită (6,7,8,10).

Modificările anatomice și histologice în anafilaxie sunt consecința acțiunii mediatorilor, modulată de caracteristicile funcționale și structurale ale țesutului. Constau în: obstrucția căilor aeriene superioare prin edem non-inflamator, hiperinflație pulmonară, edem și/sau hemoragie parenchimatooasă pulmonară, congestie viscerală difuză. Examenul histologic evidențiază acumulare de mucus, edemul submucoasei, infiltrat eozinofilic și atelectazii pulmonare, necroză miocardică, dilatații ale venelor postcapilare (multiorganice), rar CID. Uneori nu se găsesc modificări organice semnificative postmortem (6).

MECANISME PATOGENETICE SPECIFICE AGENȚILOR CAUZALI AI REACȚIEI ANAFILACTICE SISTEMICE

Anafilaxia mediată de imunoglobulina E (IgE)

Poate fi indusă de proteine native sau de conjugate proteină-haptenă. Procesul de sensibilizare debutează prin formarea IgE specifice alergenului

care se leagă la receptorii mastocitelor și bazofilelor. La reîntâlnirea cu alergenul incriminat are loc o legare încrucișată a acestuia la moleculele de IgE fixate, proces care declanșează o semnalizare intracelulară urmată de degranulare.

Alergenii solubili administrați i.v. sunt preluați imediat de bazofilele circulante care se activează și cresc ca număr. Alergenii ingerați sau inhalați se leagă la mastocitele din mucoase.

Proteine native inductoare de reacții mediate IgE sunt: veninuri (himenoptere, șarpe, meduză), alergeni inhalați (polen, mușcăi, epitelii), alimente (lapte de vacă, ou, alune, nuci, fructe de mare etc.), enzime (tripsina, chimotripsina, streptokinaza, penicilinaza etc.), ser heterolog (antidifteric, antitetanic, globuline antilimfocitare), proteine umane (proteine serice și seminale, ACTH, insulină, vasopresină) etc. (6,11,12).

Alte reacții mediate IgE sunt induse de *conjugate proteină-haptenă*: antibiotice (penicilină, cefalosporine, aminoglicozide, sulfonamide antimicrobiene, polimixină B, tetraciline, tuberculostatice), chimioterapeutice (adriamicină, ciclofosamidă, metotrexat etc.), dezinfectante (oxid de etilen etc.), relaxante musculare, heparina, anticonvulsivante, thio-pental etc. (4).

S-au raportat anafilaxii prin reactivitate încrucișată între proteinele (profiline) diverșilor alergeni: între alimente, între alimente și aero-alergeni, între latex și legume sau polenuri etc. Un pericol deosebit îl prezintă alergenii „ascunși” în dulciuri, „fast-food” sau produse cosmetice, alergeni denumiți „ucigași silențioși”. Aditivii alimentari pot fi implicați în reacții anafilactice, dar și anafilactoidice. Copiii puternic sensibilizați reacționează și la proteinele parțial hidrolizate din laptele hipoalergenic (10).

Bolnavii alergici la alergeni comuni sau cei cu reacții alergice încrucișate pot dezvolta o reacție anafilactică după înțepătura oricărei insecte din specia himenoptere (10).

Reacția anafilactoidă (non-IgE) este mediată de anafilatoxine. Anticorpii de tip IgG anti- IgA preformați, la o nouă întâlnire cu IgA formează complexe imune care leagă complementul activându-l și rezultând anafilatoxine (C3a, C4a, C5a). Sunt incriminate proteinele umane din gamaglobuline și alți produși din sângele uman administrați la bolnavii cu deficit de IgA sau alte imunodeficiențe congenitale combinate. Membranele de dializă pot activa complementul, producând anafilatoxine.

Reacția anafilactoidă poate fi mediată de 5-lipoxygenază, prin administrarea de aspirină și medicamente antiinflamatorii non-steroidiene (6).

Anafilaxia prin eliberare directă de mediatori din mastocite și bazofile se produce prin stimularea directă a proteinei G membranare din celulele metacromatice. Se eliberează mediatorii preformați, dar nu apar produși ai metabolizării acidului arahidonic sau eliberare de citokine. Acest efect poate fi indus de manitol, substanțe de contrast (fluoresceina pentru angiografie etc.), medicamente (depolarizante musculare, opiacee, curara, vancomicina, de-tubocurarina), dextran, acaccia.

Anafilaxie prin stimuli endogeni: chinină/kalitreină, oxid nitric, peptidul vasoactiv intestinal, factorul activator plachetar, proteina bazică a eozinofilului, interleukine etc. (4).

Anafilaxia prin cauze fizice cuprinde anafilaxia indusă de efort și urticariile fizice, care pot progresa către șoc anafilactic.

Anafilaxia indusă de efort apare atunci când efortul fizic se desfășoară după ingestie de alimente, după alergen inhalat și după administrarea de aspirină. După ingestia de alimente, în particular gluten, transglutaminaza declanșează agregarea fracțiunii peptidice a omega 5-gliadină și crește reactivitatea IgE (dovezi: creșterea histaminemiei și degranulare mastocitară). Manifestările clinice cuprind: prurit, urticarie, eritem, obstrucția căilor respiratorii superioare, colaps (14).

Urticaria indusă de frig (prin expuneri brutale la frig sau imersie în apă rece) declanșează o anafilaxie mediată IgE. Poate fi asociată cu o gamapatie monoclonală și poate favoriza o patologie corelată cu crioglobuline, criofibrinogen, complexe imune, activări de complement.

Urticaria colinergică este declanșată de creșterea temperaturii corpului, care se poate însoți de degranulare mastocitară. Severitatea este variabilă, de la manifestări cutanate până la șoc anafilactic (15).

Anafilaxia idiopatică

Diagnosticul se admite după explorarea complexă a bolnavului și excluderea altor cauze de anafilaxie. Mulți bolnavi au episoade de anafilaxie recurentă, refractare la tratament, cu potențial letal. Jumătate dintre indivizi sunt atopici (4).

FACTORI CARE CRESC RISCUL DE ANAFILAXIE FATALĂ

Boli concomitente: astmul și alte boli respiratorii alergice și non-alergice, boli cardiovasculare, mastocitoza sistemică, eczema, boli psihice (de exemplu depresia).

Medicamente administrate cronic: beta-blocante, inhibitori ai enzimei de conversie, sedative, hip-

notice, antidepresive, droguri recreaționale și etanol.

Cofactori care amplifică anafilaxia: efortul, infecții acute, stress emoțional, status premenstrual, perturbarea rutinei (călătoria cu avionul) (16).

SEMNE ȘI SIMPTOME ALE ANAFILAXIEI

Anafilaxia debutează rapid de la manifestări simple până la șoc, progresează rapid în 10-20 de minute în funcție de concentrația alergenului și de sensibilizarea pacientului. Simptomele se pot prelunge câteva ore; pot apărea recăderi.

Manifestări clinice majore: edem oro-facial cu compromiterea căilor aeriene, edem laringian manifestat ca wheezing, edem pulmonar, colaps cardio-vascular cu „faintness“, șoc, pierderea conștienței, stop cardiac.

Manifestări clinice minore: disconfort, iritabilitate, senzație de căldură, rinită, conjunctivită, angioedem, urticarie, eritem sau paloare, prurit, simptome gastro-intestinale (dureri abdominale, greață și vărsături). Manifestările minore sunt utile în completarea tabloului clinic de recunoaștere a anafilaxiei (17).

Criterii clinice pentru diagnosticul anafilaxiei (18)

Anafilaxia devine foarte posibilă atunci când unul din următoarele 3 criterii este îndeplinit:

1. Debut acut (minute până la câteva ore) cu implicarea pielii și mucoaselor, asociind:
 - a. manifestări respiratorii (dispnee, wheezing, stridor, hipoxemie);
 - b. scăderea TA și asocierea simptomelor de disfuncție multiorganică (colaps, sincopă, incontinență, afectarea conștienței etc.).
2. Două sau mai multe din următoarele manifestări care apar rapid (minute-câteva ore) după expunerea probabilă la un alergen:
 - a. implicarea pielii și mucoaselor;
 - b. manifestări respiratorii severe;
 - c. scăderea TA și asocierea simptomelor se vere de disfuncție de organ;
 - d. simptome gastro-intestinale persistente.
3. Căderea TA după expunerea la un alergen cunoscut (minute-ore); la sugar și copil căderea TA sistolice este considerată la mai mult de 30% din valoarea normală.

DIAGNOSTIC DE LABORATOR (1,6,8,13)

- modificări hematologice: creșterea hematocritului, scăderea PMN și trombocitelor;

- modificări metabolice: valori crescute pentru uree, creatinină, acid uric; scade sodiul și potasiul;
- modificări enzimatic: cresc transaminazele, creatininfosfatkinaza, lactico-dehidrogenaza; triptaza serică totală (alfa și beta) crește (mai ales în anafilaxia sistemică) la o oră după debutul anafilaxiei cu un vârf valoric la 50-60 de minute, apoi scade treptat în câteva ore; în formele severe se menține crescută în câteva zile;
- histamina, având un timp de înjumătățire scurt, este inutil a fi dozată; se poate determina în urina de 24 de ore dacă recoltarea a început imediat (diagnostic retrospectiv);
- radiografia toracică poate evidenția hiperinflație, atelectazii, uneori edem pulmonar;
- electrocardiograma prezintă modificări variabile: ST subdenivelat, T inversat, blocuri, fibrilație etc.;
- explorări imunologice se aplică tardiv (testare prick cutanată, IgE serice totale și specifice), dar frecvent rămân negative. Alte investigații alergologice sunt specifice etiologiei. Se evită aplicarea unor tehnici de diagnostic care se însoțesc de riscul de anafilaxie (exemplu: testarea intradermică cu alergenul suspiciat).

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL (6,8)

Abordează altă patologie în care se regăsesc simptome comune cu anafilaxia:

- stridor: infecție (epiglotita, abces), tumoare, corp străin, inhalatie de fum sau toxice;
- wheezing: astm în criză, BPOC decompensat, edem pulmonar, inhalatii de fum sau toxice;
- edemul pulmonar: insuficiență ventriculară stângă, detresă respiratorie acută, inhalatii de fum sau toxice;
- manifestări cutanate: urticaria generalizată acută;
- simptomele gastrointestinale: toxiinfecție alimentară (pește alterat), intoxicație cu glutamat monosodic;
- angioedemul se diferențiază de angioedemul ereditar la care clasic diagnosticul se confirmă printr-o triadă simptomatică: durere abdominală, edem periferic și laringian în absența urticariei. Consumul de inhibitori ai enzimei de conversie precipită apariția unui angioedem (este alterată degradarea bradikininei);
- anafilaxia idiopatică impune diagnostic diferențial cu mastocitoza sistemică care se manifestă prin episoade recurente de roșeață, urticarie (uneori pigmentară), rinită, simptome gastro-

interstinale; obstrucția căilor respiratorii este rară. În mastocitoza sistemică este prezentă hiperplazia mastocitelor în măduvă și în alte organe, histamina și triptaza sunt crescute în ser.

Șocul anafilactic este consecința efectelor imediate ale mediatorilor eliberați de mastocite și bazofile. Vasodilatația arteriolară generalizată și o creștere remarcabilă a permeabilității capilare și a venulelor postcapilare transferă extravascular în 10-20 minute 35-50% din volumul circulant. Hipotensiunea arterială este brutală. Se produc edeme, creșterea vâscozității sângelui, hemoconcentrație. Căderea debitului cardiac produce hipoperfuzie coronariană. Tahicardia și aritmia induse de histamină, scăderea forței de contracție și a fluxului coronarian induse de prostaglandine, leucotriene, tromboxan AII, factorul activator plachetar duc la șoc cardiogen. La copil se instalează un sindrom coronarian acut (spasm al arterelor coronare) provocat de mediatorii eliberați din mastocitele cardiace. Acest sindrom apare și în supradozarea epinefrinei, în special la administrarea intravenoasă. Contribuția unor perturbări neurogene reflexe este sugerată de timpul prea scurt dintre expunerea la alergen și debutul clinic.

Alterarea severă și durabilă a microcirculației duce la suferință multiorganică cu evoluție către șoc ireversibil; hipoxia se agravează progresiv și devine rezistentă la oxigen, se produc pierderi de proteine prin intestin, scad enzimele digestive și absorbția de apă și electroliți, se instalează insuficiența renală, hipotonia, incontinența, alterarea conștienței (4,10,18,19).

TRATAMENT

Principalele etape sunt următoarele:

- stoparea expunerii la alergen: garou deasupra unei înțepături sau injecție locală de epinefrină; garoul se decompensează la fiecare 5-10 minute pentru 1-2 secunde, ceea ce permite oxigenarea țesutului;
- administrarea epinefrinei este prima linie de tratament medicamentos;
- plasarea copilului în Trendelenburg, poziție care va fi modificată în prezența wheezing-ului;
- asigurarea permeabilității căilor aeriene poziționând capul pentru a evita aspirația vărsăturilor, administrarea de oxigen pe mască sau oro-nazofaringian 5-8 litri/minut; în suferințele severe intubație endotraheală sau crico-tirotomie. La nevoie manevre de resuscitare cardiopulmonară, stabilirea unei căi de acces venos și umplerea de urgență a patului vascular.

- asistența continuă a semnelor vitale permite depistarea momentului agravării șocului și a scăderii nivelului conștienței;
- terapia suportivă medicamentoasă cuprinde: agenți beta 2 agonști inhalati, teofilină (bronhospasm persistent), antihistaminice (simptome cutanate severe), glucocorticoizi, glucagon, vasopresoare (în funcție de severitatea șocului);
- elaborarea concomitentă a unui istoric rapid privind factorul declanșant, eventualul istoric pozitiv pentru anafilaxie și alte manifestări alergice, istoricul de astm bronșic și tratamentele aplicate, existența unui tratament cronic medicamentos, anamneză asupra existenței unei comorbidități non-alergice (18-20).

Epinefrina este o catecolamină cu proprietăți alfa și beta adrenergice. Prin stimularea alfa adrenergică combate hipotensiunea arterială, vasodilatația periferică, permeabilitatea vasculară crescută și angioedemul. Vasoconstricția produsă redistribuie debitul cardiac, restaurează presiunea diastolică din aortă crescând astfel perfuzia miocardică și cerebrală. Prin stimularea beta adrenergică epinefrina are efect inotropic și cronotropic pozitiv, produce bronhodilatație prin creșterea AMPc intracelular și inhibă eliberarea mediatorilor din mastocite. Administrarea locală produce vasoconstricție scăzând absorbția alergenilor din venin de viespe sau medicament injectat (2,4,6,13,19,20).

Simons F. (2011) precizează că efectele salvatoare de viață ale epinefrinei sunt dependente de administrarea promptă și de concentrație: „minutele precoce, prețioase pierdute sunt irecuperabile”. Epinefrina este mai puțin eficientă când este administrată mai târziu.

Administrarea i.m. pe fața antero-laterală a coapsei asigură cea mai bună absorbție. Doza este de 0,01 mg/kg.corp (adrenalină 1%) și, în funcție de evoluție, poate fi repetată la 5-20 minute până la doza maximă de 0,3 mg la copil și 0,5 mg la adult. Cei mai mulți bolnavi răspund la 1-2 doze (20).

Administrarea i.v. sau intraosoasă (i.o.) este indicată în hipotensiunea arterială profundă, sub monitorizare cardiacă (risc de tahiaritmie, ischemie miocardică, infarct). Folosirea acestor căi este recomandată după sau concomitent cu corecția acidozei; bicarbonatul se administrează pe altă linie de perfuzie deoarece inactivează epinefrina. Doza (controversată încă!) este de 0,01 ml/kg.corp (adrenalină 1%), repetată la 10-20 minute până la maximum 0,3-0,5 ml până la corectarea tensiunii arteriale. Controlul clinic continuu depistează apariția tahicardiei, moment în care se întrerupe perfuzia. Do-

zele prea mici au efect dominant beta adrenergic, iar dozele mari alfa adrenergic.

Administrarea inhalată: aerosoli cu adrenalină 1% în doză de 1 fiolă/10 kg.corp în ser fiziologic, repetată până la maximum 3 fiole. Poate fi vehiculată cu oxigenul concomitent cu un corticoid inhalat.

În cazuri extreme epinefrina se poate administra endotraheal 0,1 mg/kg.corp (concentrație 1%); efectul nu este previzibil.

Administrarea în doză de 0,1-0,2 ml la locul de înțepătură de insectă sau medicament injectat se face cu prudență din cauza riscului de vasoconstricție puternică și hipoperfuzie tisulară.

Copilul cunoscut cu risc de anafilaxie severă, cu potențial fatal, va primi 2 doze de adrenalină i.m. (ante-spital sau o doză înainte și o doză în spital) (6,20,21,22).

Umplerea patului vascular este, de asemenea, o urgență terapeutică; 20% din decese sunt cauzate de colaps. Lichidele cristaloidale sau coloidale se administrează în bolus-uri de 10-20 ml/kg.corp în primele 5 minute, repetate până la 30 ml/kg.corp în prima oră. În acest timp se monitorizează frecvența cardiacă, TA, hematocritul și, ideal, presiunea venoasă centrală. Perfuzia i.v. va continua și dincolo de prima oră pentru menținerea valorilor normale ale TA. Dacă accesul venos este imposibil se recomandă perfuzia i.o.

Ritmul administrării epinefrinei, cât și a umplerii patului vascular depind de valorile TA. TA sistolică se consideră scăzută la copil dacă: este mai mică de 70 mmHg. la vârsta 1-12 luni; mai mică de 70 mmHg.+ (2 x vârsta în ani) de la 1 la 10 ani; mai mică de 90 mmHg. de la 11 la 17 ani (19,20).

Agenți terapeutici de linia a doua

1. Antihistaminice se administrează după stabilizarea cardiovasculară cu epinefrină și umplerea patului vascular. Nu previn eliberarea de mediator și nu sunt eficiente în monoterapie în șocul anafilactic; nu au efecte asupra simptomelor respiratorii, gastro-intestinale, cardiovasculare, dar combat simptomele cutanate (urticaria, pruritul și angioedemul), care sunt mai severe la copil.

Antagoniști ai receptorilor H1: difeinhidramina (oral, i.m., i.v.) 1-2 mg/kg.corp la 6 ore, cu maximum 50 mg/zi la adult sau hidroxizin 12,5-25 mg. i.m. Administrarea i.v. va fi lentă (risc de hipotensiune arterială) cu durata de aproximativ 48 de ore pentru saturarea receptorilor H1.

Antagonist H2: ranitidina 1 mg/kg.corp (maximum 50) i.m. i.v. sau oral.

Antagonizarea combinată H1 + H2 este recomandată în hipotensiunea arterială persistentă și șoc refractar. Rezultate benefice au fost raportate în anafilaxii severe cauzate de miorelaxante, expanderi plasmatici, anesteziice, substanțe radioopace (23).

2. Corticosteroizii (CS) se administrează după stabilizarea pacientului cu epinefrină, fluide, oxigen. Nu aduc un beneficiu imediat (acționează după 1-2 ore), dar reduc sau previn reacția bifazică a anafilaxiei. CS inhibă sinteza și eliberarea mediatorilor anafilaxiei, cresc răspunsul țesuturilor la beta adrenergice, scad expansiunea receptorilor IgE, neutrofilia și agregarea plachetară. Au indicație fermă la bolnavii care primeau anterior CS cronic, deoarece aceștia au risc de supresie a axului hipofizo-suprarenal.

Doze recomandate: hidrocortizon i.v. 4-8 mg/kg.corp la 6 ore; metilprednisolon i.v. 1-2 mg/kg.corp la 6 ore; prednison sau prednisolon oral (la bolnav cu conștiența păstrată) 1-2 mg/kg.corp/zi; dexametazonă i.v. 0,15-6 mg/kg.corp la 6 ore (este mai puțin activă, mai puțin raportată în tratamentul anafilaxiei).

3. Bronhodilatatoare. Administrarea inițială i.m. de epinefrină combate bronhospasmul pe o durată scurtă; dacă bronhoobstrucția persistă se aplică nebulizări la 20 minute cu 1,25-2,5 mg salbutamol sau nebulizare continuă (plus oxigen) sub control clinic, oximetrie, PEF. Asocierea ipratropiumbromide 0,5 mg are efect sinergic. În șocul anafilactic refractar cu bronhoobstrucție persistentă se recomandă teofilina i.v. 4 mg/kg.corp la 6 ore, cu prudență maximă deoarece are risc cardiotoxic.

4. Glucagonul are efect cronotrop și inotrop pozitiv și bronhodilatator prin creșterea AMPC intracelular independent de receptorul beta adrenergic. Este indicat în formele greu responsive sau refractare la epinefrină. Doza este 0,025-0,1 mg/kg.corp (maximum 1 mg.) i.v. la fiecare 20 de minute.

Este indicat la bolnavii tratați anterior cu beta blocante (de exemplu profilaxia migrenei la copil) care atenuează efectele epinefrinei, cresc severitatea și probabil incidența anafilaxiei.

5. Dopamina este indicată în hipotensiunea arterială refractară care nu a răspuns la epinefrină, fluide, anti H1, anti H2 și glucagon. Se introduce în tratament când presiunea venoasă centrală (PVC) este mai mare de 12 mmHg (umplere vasculară corespunzătoare). Doza este de 5 micrograme/kg.corp/minut sub monitorizare continuă a PVC (6,8, 19).

Supravegherea ulterioară a pacientului

Anafilaxia poate evolua bifazic (5-20% cazuri), recăderea apărând la 4 ore după șocul inițial sau mai târziu. Acest aspect impune supravegherea bolnavului și continuarea tratamentului cu antihistaminice și corticosteroizi oral 72 de ore sau mai mult, în funcție de semnele majore prezentate la debut.

Bolnavii care nu aveau astm bronșic anterior anafilaxiei, vor fi instruiți cum să își combată recurența bronhospasmului; cei care erau astmatici, după cedarea bronhospasmului vor continua să primească tratamentul cronic adaptat treptei de severitate.

Tratament în comunitate

După episodul acut anafilactic, bolnavul se externează cu un plan de îngrijire care cuprinde informarea familiei asupra riscului de recădere, recunoașterea primelor semne, aplicarea primelor măsuri de tratament, dozarea și administrarea i.m. a epinefrinei. De asemenea, se recomandă o brățară medic alert cu inscripția „Anaphylaxis alert“.

La copilul cu **istoric de anafilaxie** epinefrina se va administra imediat în doză de 0,01 mg/kg.corp (1‰) i.m. (în momentul apariției primelor semne cutanate, respiratorii sau somnolență corelate cu un nou contact cu alergenul).

Preparate comerciale pentru autoadministrarea epinefrinei: EpiPen 0,15 mg/doză și 0,30/doză sau Twinject cu aceleași concentrații. La o greutate între 10-25 kg se administrează 0,15 mg /doză, la peste 25 kg 0,30 mg/doză; sub 10 kg 0,01 mg/kg.corp (1‰). Instruirea pentru utilizarea autoinjectorului de epinefrină va fi individualizată. La copilul cu risc de anafilaxie severă se vor administra 2 doze la interval de 10-15 minute dacă simptomele persistă; în ambulatoriu se admit numai două administrări (21,22,24).

Alte măsuri educative: evitarea alergenului suspicionat sau confirmat și a substanțelor cu potențial de a induce reacții anafilactoide; întreruperea tratamentului cu beta blocante, inhibitori ai enzimei de conversie și ai MAO; prezentarea la alergolog pentru investigații de specialitate. Testările cutanate se practică la 3-4 săptămâni după episodul acut.

Sub supravegherea alergologului se fac desensibilizări sau imunoterapie specifică. Tratamentul cu anticorpi monoclonali umanizați de tip IgG – anti IgE reprezintă o opțiune (în studiu).

Unitățile ambulatorii au obligativitatea de a se dota cu materiale necesare pentru intervenția de urgență și personal instruit pentru tratamentul anafilaxiei (18,21,22).

ANXIETATEA CORELATĂ CU ANAFILAXIA

Anxietatea este un simptom frecvent al copiilor și al părinților, agravând riscul de anafilaxie. Se manifestă prin refuzul copilului de a sta la școală fără părinți, evită joaca, refuză vaccinările, se alarmează la simptome banale. Apare riscul unor probleme comportamentale și de sănătate mentală. Aceasta cu atât mai mult cu cât se aplică măsuri restrictive exagerate: copil ținut în casă de frica in-

sectelor, diete restrictive, scutiri de sport etc. Combaterea anxietății necesită aplicarea unor măsuri complexe cuprinzând cunoașterea bolii, dotare cu EpiPen, psihoterapie, tehnici de relaxare, dobândirea încrederii în medicul școlii, evitarea solicitării frecvente a părinților pentru a-l lua de la școală etc. (25).

Anafilaxia rămâne în centrul cercetărilor actuale ale grupului de experți OMS.

Anaphylaxis in child

Stela Gotia, MD, PhD

University of Medicine and Pharmacy „Gr.T. Popa“, Iasi

ABSTRACT

Anaphylaxis is a severe allergic reaction with possible fatal evolution, determined by mast cells and basophiles mediators abruptly discharged, by IgE (most frequently) or nonIgE mechanisms. Risk factors for anaphylaxis and those which increase the risk of fatal anaphylaxis modulate the rapidity of the onset (10-20 minutes) and the severity of the clinical response (from common symptoms to shock). The practical guidelines for diagnosis and treatment of anaphylaxis updated in 2012 established the diagnosis criteria, the treatment steps in this major emergency and the follow-up. To know and to apply this guideline in all the medical utilities became a major target for the continuous medical education in all the countries.

Key words: anaphylaxis, child, anaphylactic shock, guideline

Anaphylaxis is a severe allergic reaction with rapid onset and possible fatal evolution (1). Anaphylactoid reaction is a reaction determined by mast cells and basophiles mediators abruptly discharged, without IgE mediation. The clinical events that reflect the multiple organ involvement with rapid onset in a context suggesting the degranulation of the mast cells and basophils by IgE or non-IgE mechanisms are grouped in „anaphylactic syndrome“ (1,2).

The increased frequency of anaphylaxis in the last decades is part of general increasing epidemiology of allergic diseases. Rockester Epidemiology Project (populational study in Minesota in 2006) estimated a frequency of 75.1/100.000 cases at 9 years of age and 65.2/100.000 cases in the group 10-19 years old; globally (in all ages) the frequency of allergies increased from 46.9/100.000 cases in 1990 to 58.9/100.000 in 2000, in the group of 0-19 years (3). In 2001, Alves reported an increase of 47.4% of the anaphylaxis in children in 5 years, the group consisted in infants (17.9%) and a newborn (4).

In the developed countries, anaphylaxis is triggered mostly by food allergens (85%), while in the

Asiatic countries the most common triggers are medications and contrast substances (44-53%) (3).

Death by anaphylaxis had a frequency of 0.6–2% and occurred mostly outside the hospital, this is why the real frequency can be underestimated (2).

The risk factors for anaphylaxis are the age, the way of entrance of the trigger (parenteral administration has a more rapid and severe onset than the oral administration), atopy, previous exposure to the allergen, history of anaphylaxis with or without relapses. Systemic mastocytosis and chronic treatment with beta blockers and inhibitors of angiotensin converting enzyme increase the risk of severe refractory shock (5). Correct detection of the risk factors is difficult because of the frequent inability of identifying the triggers, the lack of experience in recognizing the anaphylaxis, the lack of allergy tests etc (5,6).

Pathophysiology of anaphylaxis is dominated by the effects of the mediators of the metachromatic cells, brutally activated.

Mast cells are a heterogeneous, multifunctional group of cells with the following immunochemical phenotypes: those with high content of tryptase

(MCT) correlated with the defense immune system, and those with kinase (MCTC), involved in angiogenesis and tissue remodeling (non-immune system). Both phenotypes express receptors with high affinity for IgE and occur in tissues in an amount specific for the disease. After activation, mast cells express immediately (1-2 minutes) histamine, tryptase, kinase, carboxipeptidase, cathepsin C (preformed mediators), and then new mediators: leukotriene C4, prostaglandin D2 (kemoattractant for Th2, eosinophils and basophiles), as well as many cytokines (IL4, IL5, IL13, GM-CSF, TNF α), which amplifies the effects of preformed mediators.

Activated basophiles express histamine, tryptase, leukotriene C4, IL4, IL13, PAF, basic major protein, kemoattractant peptid etc (6,7).

In fatal food allergy in child, researchers described pathogenic peculiarities: normal or little elevation of tryptase level, the basophiles does not release the histamine in early phase, the cytokines and released mediators activate also the low affinity IgE receptors from macrophages, monocytes, endothelial cells (8).

Histamine receptors activation has a complex clinical response: H1 activation determines bronchoconstriction and increase mucus viscosity, interaction with activated H2 determines bronchospasm, increase vascular permeability, induce arterial hypotension, tachycardia, headache and skin congestion. Increased mucus production results from H1 – H2 interaction, and the pruritus and skin congestion from H1-H3 interaction (9).

Tryptase (alfa-fraction) increase the coagulation time, does not have endogenous inhibitors and induce bronchoconstriction. The serum value is directly proportional with histamine, but the half-time is longer (60 minutes), this is why it can be a retrospective diagnostic marker. Serum values of tryptase were increased in 40% of the infants with sudden death (6,7,8,10).

Anatomic and histological changes in anaphylaxis are the effect of mediators, modulated by the functional and structural tissue characteristics: upper airway obstruction by noninflammatory edema, lung hyperinflation, edema and/or pulmonary parenchymal hemorrhage, diffuse visceral congestion. Histological examination reveals mucus accumulation, submucosal edema, eosinophilic infiltrate and pulmonary atelectasia, myocardial necrosis, multi-organ postcapillary venous dilatation, rarely intravascular disseminated coagulation. Sometimes the necropsy does not reveal significant organic injuries (6).

PATHOGENIC MECHANISMS SPECIFIC FOR ETIOLOGIC AGENTS OF SYSTEMIC ANAPHYLACTIC REACTION

Anaphylaxis mediated by immunoglobulin E (IgE) may be induced by the native proteins or by conjugated hapten-protein. The sensitivisation process begins by forming IgE specific for the allergen, which bound to mast cell and basophiles receptors. When meeting the same allergen, this one suffers a cross-binding to the attached IgE molecules, triggering an intracellular signal, followed by degranulation.

Soluble allergens parenteral administrated are picked up immediately by circulating basophiles, which activate and grow in number. Ingested or inhaled allergens bind to mast cells in the mucous membranes.

Native proteins inducing IgE-mediated reactions are: venoms (hymenopteres, snake, jelly fish), inhaled allergens (pollen, mould, epithelial products), food (cow milk, egg, peanuts, nuts, sea-food), enzymes (trypsin, kimotrypsin, streptokinase, penicillinase etc), heterologous serum (antidyphtherous, antitetanus, antilymphocytic globulines), human proteins (serum and seminal proteins, ACTH, insulin, vasopressin) etc (6,11,12).

Other IgE-mediated reactions are induced by **protein-hapten conjugates**: antibiotics (penicillin, cephalosporin, aminoglycosides, antibacterial sulphonamides, polymixin B, tetracycline, tuberculostatic drugs), chemotherapy drugs (adriamycin, cyclophosphamide, methotrexate etc), disinfectants (etilenoxid etc), myorelaxants, heparin, anticonvulsants, thiopental etc. (4).

Anaphylaxis has been reported through the cross reactivity between proteins (prophyline) of various allergens: food, food and aero-allergens, between latex and vegetables or pollens etc. A high danger is represented by „hidden“ allergens in sweets, „fast food“ or cosmetic products, called „silent allergens“. Food additives may be involved in anaphylactic and anaphylactoid reactions. Sensitized children react also to partially hydrolyzed proteins from milk hypoallergenic (10).

Patients allergic to common allergens or those with cross-allergic reactions may develop anaphylactic reaction after the sting of any insect of the hymenopter species (10).

Anaphylactoid reaction (non-IgE) is mediated by anaphylatoxins. IgG antibodies against preformed anti-IgA, at a new meeting with IgA, forme immune complexes which bind the complement, activating and deterring anaphylatoxins (C3a,

C4a, C5a). Human proteins are incriminated from the gammaglobulins and other human blood products administered to patients with IgA deficiency or other congenital combined immunodeficiencies. Dialysis membranes may activate the complement, producing anaphylatoxins.

Anaphylactoid reaction can be mediated by 5-lipoxygenase through the administration of aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs (6).

Anaphylaxis by direct release of mediators from mast cells and basophiles occurs through direct stimulation of the membrane G-protein of metachromatic cells. Preformed mediators are released, but not cytokines or products of arachidonic acid metabolism. This effect can be induced by mannitol, contrast substances (fluoresceine for angiography), drugs (muscular depolarisants, opioids, curara, vancomycin, detubocurarine), dextran, acacia.

Anaphylaxis by endogenous stimuli: quinine/kalicreine, nitric oxide, gastrointestinal vasoactive peptid, platelet activator factor, eosinophil basic protein, interleukins, etc. (4).

Anaphylaxis by physical causes include anaphylaxis induced by effort and physical urticaria, which can progress to anaphylactic shock.

Exercise-induced anaphylaxis occurs when exercise takes place after ingestion of foods, inhaled allergen and after the administration of aspirin. After food intake, in particular gluten, transglutaminase determines aggregation of peptide fraction of omega5-gliadin and increase IgE reactivity (evidence: increased histamine level and mast cell degranulation). Clinical manifestations include pruritus, urticaria, erythema, upper airway obstruction, collapse (14).

Cold-induced urticaria (through brutal exposure to cold or immersion in cold water) triggers an IgE-mediated anaphylaxis. May be associated with monoclonal gammopathy and may favorise a pathology related to cryoglobulins, cryofibrinogen, immune complexes, complement activation.

Colinergic urticaria is triggered by raising body temperature which can be accompanied by mast cells degranulation. The severity is variable, from skin manifestations to anaphylactic shock (15).

Idiopathic anaphylaxis

The diagnosis is allowed after complex exploration of the patient and exclusion of other causes of anaphylaxis. Many patients have episodes of recurrent anaphylaxis, refractory to treatment, potentially lethal. Half of individuals are atopic (4).

FACTORS THAT INCREASE THE RISK OF FATAL ANAPHYLAXIS

Concomitant diseases: asthma and other respiratory diseases, allergic and non-allergic, cardiovascular diseases, systemic mastocytosis, eczema, mental illness (e.g. depression).

Chronically administered drugs: beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, sedatives, hypnotics, antidepressants, recreational drugs and ethanol.

Cofactors which amplifies anaphylaxis: acute infections, exercise, emotional stress, premenstrual status, disruption of routine status (air travel) (16).

Signs and symptoms of anaphylaxis. Anaphylaxis symptoms begin rapidly from simple up to shock, progressing quickly in 10-20 minutes, depending on the patient's sensitization and allergen concentration. Symptoms may extend a few hours; relapses may occur.

Major clinical manifestations: oro-facial edema with airway compromise, laryngeal edema, manifested as wheezing, pulmonary edema, cardiovascular collapse with faintness, conscious loss, shock, cardiac arrest.

Minor clinical manifestations: discomfort, irritability, heat feeling, rhinitis, conjunctivitis, urticaria, angioedema, erythema and pallor, pruritus, gastrointestinal symptoms (abdominal pain, nausea and vomiting). Minor manifestations are useful in completing the clinical picture of anaphylaxis recognition (17).

Clinical criteria for the diagnosis of anaphylaxis (18)

Anaphylaxis is becoming very possible when one of the following three criteria is met:

1. Acute onset (minutes to hours) with skin and mucosa involvement:
 - a. Respiratory manifestations (dyspnea, wheezing, stridor, hypoxemia).
 - b. Blood pressure drop and symptoms of multiple organ failure (collapse, syncope, incontinence, disturbed consciousness etc)
2. Two or more of the following manifestations, which occur rapidly (minutes-hours) after the exposure to a possible allergen:
 - a. Skin and mucosa involvement
 - b. Severe respiratory manifestations
 - c. Blood pressure drop and associated symptoms of severe organ dysfunction
 - d. Persistent gastrointestinal symptoms
3. Blood pressure drop after exposure to a known allergen (minutes-hours); in infant and child, blood pressure drop means more than 30% of the normal value.

LABORATORY DIAGNOSIS (1,6,8,13)

- Hematologic changes: increased hematocrit, decreased neutrophils and platelets
- Metabolic changes: elevated levels of urea, creatinine, uric acid, decreased sodium and potassium
- Enzymatic changes: increased ALT, creatinophosphokinase, lacticdehydrogenase; serum total tryptase (alpha and beta) increases (especially in systemic anaphylaxis) one hour after the onset of anaphylaxis, with a peak value at 50-60 minutes, then gradually decreases in a few hours. In severe forms, the high values persist few days.
- Histamine, with a short half-life, it is useless to be dosed; it can be determine in the 24-hour urine sampling if collecting started immediately (retrospective diagnosis).
- Chest x-Ray may show hyperinflation, atelectasis, pulmonary edema.
- ECG shows variable changes: ST segment depression, reversed T waves, blocks, fibrillation etc.
- Immunological investigations apply later (skin prick test, serum total and specific IgE) but often they remain negative. Other allergologic investigations are specific for the etiology. It avoids the application of some diagnostic techniques which are accompanied by the risk of anaphylaxis (example: intradermic test with the suspicious allergen).

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS (6,8)

basically approaches another pathology that has common symptoms with anaphylaxis:

- stridor: infection (epiglottitis, abscess), tumor, foreign body, smoke or toxic inhalation
- wheezing: asthma in crisis, decompensated COPD, pulmonary edema, smoke or toxic inhalation
- pulmonary edema: left ventricular insufficiency, acute respiratory distress, smoke or toxic inhalation
- cutaneous manifestations: acute generalized urticaria
- gastrointestinal symptoms: food intoxication (altered fish), monosodium glutamate intoxication
- angioedema is distinguished from hereditary angioedema, in which the classic diagnosis is confirmed through a symptomatic triad: abdominal pain, peripheral and laryngeal edema in the absence of urticaria. Use of angiotensin-convert-

ing enzyme inhibitors precipitates an angioedema (bradykinin degradation is altered)

- idiopathic anaphylaxis requires differential diagnosis with systemic mastocytosis, which is manifested by recurrent episodes of redness, urticaria (sometimes pigmentosa), rhinitis, gastrointestinal symptoms; airway obstruction is rare. Systemic mastocytosis present mast cell hyperplasia in the bone marrow and other organs, histamine and tryptase are elevated in the serum.

Anaphylactic shock is the consequence of the immediate effects of the mediators released from mast cells and basophils. Generalized arteriolar vasodilatation and an important increase of capillary and postcapillary venules permeability determine an extravascular transfer in 10-20 minutes of 35-50% of the circulating volume. Arterial hypotension is brutal. Edema, increased blood viscosity and hemoconcentration occur. The cardiac output decrease causes coronary hypoperfusion. Tachycardia and arrhythmias induced by histamine, decreased myocardial contraction and coronary flow induced by leukotrienes, prostaglandins, thromboxane AII, platelet activator factor, lead to cardiogenic shock. The child present acute coronary syndrome (spasm of the coronary arteries) caused by the mediators released from cardiac mast cells. This syndrome occurs also in epinephrine overdose, particularly after intravenous administration. Test reflex neurogenic disturbances contribution is suggested by the exaggerated short time between allergen exposure and the onset of the clinical picture.

Severe and sustained microcirculation suffering leads to multiple organ injury, with the development of irreversible shock; hypoxia progressively worsens and becomes resistant to oxygen; protein intestinal loss occurs, digestive enzymes water and electrolytes absorption decrease, with resulting renal insufficiency, hypotonia, incontinence, conscience altering (4,10,18,19).

TREATMENT

The main steps are as follows:

- stop exposure to allergen: tourniquet over a stinging, or local injection of epinephrine; uncompress it at every 5-10 minutes for 1-2 seconds, allowing the tissue oxygenation
- epinephrine administration is the first line of medical treatment
- placement of the child in the Trendelenburg position, which will be modified in the presence of wheezing

- ensure airway permeability by placing the head in order to avoid vomiting aspiration, mask or oro-pharyngeal oxygen administration 5-8 liters/minute; in severe suffering, endotracheal intubation or crico-tirotomy. When needed, cardiopulmonary resuscitation maneuvers, venous access and emergency filling of the vascular bed.
- continuous assistance of vital signs allows the early detection of shock aggravation and lowering the conscience level
- supportive drug treatment: inhaled beta 2 agonist agents, theophylline (persistent bronchospasm), antihistaminic drugs (severe skin symptoms), glucocorticoids, glucagon, vasopressors (depending on the severity of the shock)
- simultaneous elaboration of a fast history about triggers, eventually positive history for anaphylaxis and other allergic manifestations, history of asthma and the treatments applied, the existence of chronic treatment with medication, the history of a nonallergic comorbidity (18,19,20).

Epinephrine is a catecholamine with the alpha and beta adrenergic properties. By alpha adrenergic stimulation, alleviates arterial hypotension, peripheral vasodilatation, increased vascular permeability and angioedema. The vasoconstriction redistributes cardiac output, restores aortic diastolic pressure, thus increasing myocardial and cerebral perfusion. By beta adrenergic stimulation, epinephrine has positive inotropic and cronotropic effect, produces bronhodilatation by increasing intracellular cAMP and inhibits the release of mediators from mast cells. Local administration produces vasoconstriction, decreasing allergen absorption from the wasp venom or injected medication (2,4,6,13,19,20).

F. Simons (2011) specifies that the life saving effects of epinephrine depend on the prompt administration and concentration: “early lost precious minutes are unrecoverable“. Epinephrine is less effective when it is used later.

Intramuscular administration on the antero-lateral surface of the thigh ensures the best absorption. The dose is 0,01 mg/kg (adrenaline 1‰) and, depending on evolution, can be repeated at 5-20 minutes up to a maximum dose of 0.3 mg in children and 0.5 mg in adults. Most patients respond to 1-2 doses (20).

Intravenous or intraosseous administration is indicated in severe arterial hypotension, under cardiac monitoring (risk of tachyarrhythmia, myocardial ischemia, infarction). The use of these ways is recommended after or simultaneously with the correction of acidosis; bicarbonate is administered on an-

other line of infusion, as it inactivates epinephrine. The dose (controversial yet!) is 0.01 ml/kg (adrenaline 1‰), repeated at 10-20 minutes up to a maximum of 0.3-0.5 ml until the correction of blood pressure. Continuous clinical assessment detects the occurrence of tachycardia, at which point the infusion stops. Too small doses have a dominant beta adrenergic effect, and high doses – alpha adrenergic effect.

Inhaled administration: aerosols with adrenaline 1‰ – 1 ampoule/10 kg in physiological saline, repeated up to a maximum of 3 ampoules. It can be circulated with oxygen together with an inhaled corticoid. In extreme cases, epinephrine may be administered endotracheal 0.1 mg/kg (concentration 1‰); the effect is not predictable.

Administration at a dose of 0,1-0,2 ml in the place of insect sting or medication injected must be done with caution due to the risk of important vasoconstriction and tissue hypoperfusion.

Known child at risk for severe anaphylaxis, potentially fatal, will receive intramuscular 2 doses of adrenaline (prehospital or one dose before and one dose in the hospital) (6,20-22).

Filling of the vascular bed is also a therapeutic emergency; 20% of the deaths are caused by the collapse. Cristaloid or colloid fluids must be administered bolus of 10-20 ml/kg in the first five minutes, repeated up to 30 ml/kg in the first hour. During this time, heart rate, hematocrit and, ideal, central venous pressure must be monitored. Intravenous infusion will continue beyond the first hour for maintenance the normal values of blood pressure. If the venous access is not available, intraosseous administration should be considered.

The rhythm of epinephrine administration and of the vascular bed filling will depend on blood pressure values. Systolic blood pressure is considered decreased in children if it is less than 70 mmHg in children 1-12 months old, less than 70 mmHg + (2 x age in years) from 1 to 10 years, less than 90 mmHg from 11 to 17 years (19,20).

Second line therapeutic agents

1. Antihistaminic drugs must be administered after the cardiovascular stabilization with epinephrine and filling of the vascular bed. They do not prevent the release of mediators and are not effective in monotherapy in anaphylactic shock; have no effect on respiratory, gastrointestinal, cardiovascular symptoms, but alleviate skin symptoms (itching, urticaria and angioedema), which are more severe in children.

H1 receptor antagonists: diphenhydramine (orally, i.m., i.v.) 1-2 mg/kg at 6 hours interval, with a maximum of 50 mg/day in adults or hydroxyzine 12.5-25 mg. i.m. I.v. administration must be slow (risk of hypotension), lasting about 48 hours, for the H1 receptor saturation.

H2 Antagonist: ranitidine 1 mg/kg (maximum 50) i.m., i.v. or orally.

Combined H1 +H2 antagonisation is recommended for persistent hypotension and refractory shock. Positive results have been reported in severe anaphylaxis caused by muscle relaxants, anesthetic, plasma expanders, radiopaque substances (23).

2. Corticosteroids (CS) are administered after the patient was stabilized with epinephrine, fluids, oxygen. They do not bring an immediate benefit (act after 1-2 hours), but reduce or prevent biphasic anaphylactic reaction. CS inhibit the synthesis and release of anaphylactic mediators, increase tissue response to beta adrenergic drugs, decrease expansion of IgE receptors, neutrophils number and platelet aggregation. They have firm indication in patients who previously received chronic CS because they have risk of suppression of the pituitary-adrenal axis.

Recommended doses: hydrocortisone i.v. 4-8 mg/kg at 6 hours interval; methylprednisolone i.v. 1-2 mg/kg at 6 hours; prednisone or prednisolone orally (in patients with preserved consciousness) 1-2 mg/kg/day; dexamethasone i.v. 0,15-6 mg/kg at 6 hours (it is less active, less reported in the anaphylaxis treatment).

3. Bronchodilators. The initial i.m. administration of epinephrine fight the bronchospasm for a short time; if bronchobstruction persists, the child will receive nebulization every 20 minutes with 1,25-2,5 mg salbutamol or continue (plus oxygen) under clinical control, oxymetry, PEF. Association of ipratropiumbromide 0.5 mg has a synergistic effect. In anaphylactic refractory shock with persistent bronchobstruction it is recommended that theophylline i.v. 4 mg/kg every 6 hours will be administered with maximum caution because of the cardiotoxic risk.

4. Glucagon has chronotropic and inotropic positive effect, and also bronchodilator by increasing intracellular cAMP via a beta adrenergic receptor-independent way. It is indicated in the forms with low response or refractory to epinephrine. The dose is 0,025-0,1 mg/kg (not more than 1 mg) intravenously every 20 minutes. It is indicated in patients previously treated with beta blockers (e.g. migraine prophylaxis in child), which decrease the effects of epinephrine, increase severity and perhaps the incidence of anaphylaxis.

5. Dopamine is indicated in refractory arterial hypotension not responding to epinephrine, fluids, antiH1, H2, and glucagon. It is added to the treatment when the central venous pressure (CVP) is greater than 12 mmHg (adequate vascular filling). The dosage is 5 µg/kg/min under continuous monitoring of CVP (6,8,19).

Subsequent monitoring of the patient

Anaphylaxis can have a two-phase evolution (5-20% of the cases), with a relapse at 4 hours after the initial shock or later. This aspect requires monitoring of the patient and continues treatment with oral corticosteroids and antihistamines 72 hours or more depending on the major signs presented at the onset.

Patients who did not have asthma previously the anaphylaxis, will be trained how to deal with the recurrence of the bronchospasm; those who were asthmatics, after yielding the bronchospasm, will continue to receive chronic treatment adjusted to the severity of the disease.

Treatment in the community

After the acute anaphylactic episode, the patient get out of the hospital with a care plan which includes information of the family about the risk of relapse, the first signs recognition, the application of first therapeutic measures, dosage and administration of i.m epinephrine. It is also recommended to wear a medic alert bracelet with the inscription „Anaphylaxis alert“.

In the child with a **history of anaphylaxis**, epinephrine should be administered immediately i.m. in a dose of 0.01 mg/kg (1‰), at the time of the occurrence of first signs of cutaneous and respiratory signs or sleepiness correlated to a new contact with the allergen.

Commercial epinephrine for self-administration: EpiPen 0.15 mg/dose and 0.30mg/dose or Twinject with the same concentrations. The children between 10-25 kg will receive 0.15 mg/dose, those over 25 kg – 0.30 mg/dose; under 10 kg – 0.01 mg/Kg (1‰). Instruction for use the selfinjector of epinephrine will be individualized. The child at risk of severe anaphylaxis should be given 2 doses at 10-15 minutes interval if the symptoms persist; in the outpatient settings only two administrations will be performed (21,22,24).

Other educational measures: avoid suspicioned or confirmed allergen and substances with potential to induce anaphylactoid reactions; discontinuation of beta blockers, angiotensin-converting enzyme

inhibitors and MAO; presentation to the allergist for specific investigations. Skin tests are performed at 3-4 weeks after the acute episode.

Desensitization or specific immunotherapy are performed under medical supervision. Treatment with humanized monoclonal antibodies IgG anti-IgE is an option (in the study).

Outpatient units have an obligation to provide themselves with the necessary materials for emergency intervention and trained personnel for the treatment of anaphylaxis (19,21,22).

ANXIETY-RELATED ANAPHYLAXIS

Anxiety is a common symptom of children and parents, exacerbating the risk of anaphylaxis. It is

manifested by the child's refusal to stay in school without parents, avoid playing, refuse vaccinations, alarmes to the trivial symptoms. It appears the risk of behavioral problems, and mental health. This is even more so with how exaggerated restrictive measures apply: baby is kept in the house because of insects fear, restrictive diets, interdiction of sports etc. Combating anxiety requires complex measures including knowledge of the disease, endowment with an EpiPen, psychotherapy, relaxation techniques, building trust in the school doctor, avoiding frequent request to the parents to take him from the school etc. (25).

Anaphylaxis remains in the center of current research of the WHO group of experts.

REFERENCES

1. **Simpson H.A., Munoz-Furlog A., Campbell R.L. et al.** – Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary Report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117:391-7
2. **Yi-Chen Hsin, Yi-Chin Hsin, Jing-Long Huang et al.** – Clinical Features of Adult and Pediatric Anaphylaxis in Taiwan. 2011. <http://apjai.digitaljournals>
3. **Decker W., Campbell R.L., Manivann V. et al.** – Etiology of incidence of Anaphylaxis in Rochester Minnesota: A Report from Rochester Epidemiology Project. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122:1161-5
4. **Cantani A.** – Pediatric Allergy, Asthma and Immunology. Ed. Springer-Verlag 2008, 1055-1208
5. **Dibs S., Baker M.D.** – Anaphylaxis in Children A 5-years Experience. *Oediatrics* 1997; 99:e7
6. **Sheffer A.L., Feldweg A., Castells M.** – Anaphylaxis. In Allergy Third Ed. Holgate S.T., Church M.K., Lichtenstein L.M. Mosby Elsevier 2006:167-179
7. **Hawrylowicz C.M., MacGlashan D.W., Saito H. et al.** – Effector Cells in Allergy. Anaphylaxis. In Allergy Third Ed. Holgate S.T., Church M.K., Lichtenstein L.M. Mosby Elsevier 2006:351-362
8. **Rothenberg M.E.** – Inflammatory Effector Cells/Cell Migration. In Pediatric Allergy (Principles et Practice) Ed. Leng D.Y.M., Sampson H.A., Geha R.S., Szeffler S.J. Mosby Elsevier 2003:51-64
9. **Linzer Sr.J.F., Bachur R.G. et al.** – Pediatric Anaphylaxis. *Medicine. medscape.com/article/799744-pvreview*
10. **Sampson H.A.** – Anaphylaxis and Emergency Treatment. *Pediatrics* 2003; 111:1601-8
11. **Herrera A.M., De Shazo I.** – Current Concept in Anaphylaxis Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 1992; 12:517-534
12. **Sicherer S.H., Furlong T., Munoz-Furlong A. et al.** – A Voluntary Registry for Peanut and Treenut Allergy: Characteristics of the First 5149 registrants. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108:128-132
13. **Reisman R.** – Insect stings anaphylaxis. In Pediatric Allergy. Principles and Practice. Leung D., Sampson H., Geha R., Szeffler S. eds. Mosby Elsevier 2003, 633-642
14. **Bock S.A., Munoz-Furlong A., Sampson H.A.** – Fatalities duet o Anaphylactic Reactions to Food. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107:191-3
15. **Terr A.L.** – Anaphylaxis and Urticaria. Stites D.P., Terr A.L. Parslow I. in Medical Immunology 9th Edn. Appleton and Lange. Stamford 1997:409-418
16. **Atkinson N.F., Friedman P.S., Pongracic J.A.** – Drug Allergy. In Allergy Third Ed. Holgate S.T., Church M.K., Lichtenstein L.M. Mosby Elsevier 2006:157-168
17. **Novembre E., Cianferoni A., Bernadini R. et al.** – Anaphylaxis in Children: a Clinica land Allergological Features. *Pediatrics* 1998; 101:e6
18. **Simons F.** – 2012 update: World Allergy Organization Guidelines for the Assesment and Management of Anaphylaxis. *Curr. Opinion Allergy Clin. Immunol.* 2012; 12:389-99
19. **Cheng A.** – Emergency Treatment of Anaphylaxis in Infant and Children. *Pediatr. Child. Health.* 2011; 16:35-40
20. **Simons F.E.R., Arduoso L.R.F., Bilo M.B. et al.** – World Allergy Organization Guidelines for the Assesment and Management of Anaphylaxis. *WAO Journal.* 2011, febr.13-37
21. **Kemp A.S., Lockley R., Simons F.** – Epinephrine: The Drug of Choice of Anaphylaxis. A Statement of the World Allergy Organization. *Allergy* 2008; 63:1061-70
22. **Rudders S.A., Barneji A., Corel B. et al.** – Multicenter Study of Repeat Epinephrine Treatment for Food Related Anaphylaxis. *Pediatrics* 2010; 125:e711
23. **Andreae D., Andreae M.** – Should Antihistamines be used to Treat Anaphylaxis? *B.M.J.* 2009; 399:b2489
24. **Nieggemann B., Beyer K.** – Adrenaline autoinjector in food allergy: in four a unit, in for a euro? *Ped. Allergy and Immunology* 2012; 23(6):506-509
25. **Manassis K.** – Managing Anxiety Related to Anaphylaxis in Childhood: A Systematic Review. *Lournal of Allergy* 2012, Article ID316296, 7pages, 2:101155/2012/316296