

Wstrząs anafilaktyczny u pacjentki w okresie przedmiesiączkowym w trakcie immunoterapii jadem pszczoły

Anaphylactic shock at patient in premenstrual period during bee venom immunotherapy

MATEUSZ LEŚNY¹, JOANNA ZIELIŃSKA¹, NATALIA UKLEJA-SOKOŁOWSKA², KRZYSZTOF PAŁGAN², KINGA LIS², MAGDALENA ŻBIKOWSKA-GOTZ², ZBIGNIEW BARTUZI²

¹ Studenckie Koło Naukowe Alergologiczne, Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum im L. Rydygiera w Bydgoszczy, UMK

² Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum im L. Rydygiera w Bydgoszczy, UMK

Streszczenie

Wprowadzenie. Alergia na jad owadów błonkoskrzydłych jest istotnym problemem klinicznym. Skuteczną metodą terapii alergii na jad tych owadów jest swoista immunoterapia alergenowa. Niestety podczas stosowania immunoterapii mogą wystąpić niepożądane reakcje anafilaktyczne, o szerokim spektrum objawów.

Opis przypadku. Chora lat 31 w czerwcu 2016 roku przeżyła wstrząs anafilaktyczny po użądleniu przez pszczołę. Testy śródskórne z jadem pszczoły były dodatnie, a stężenie IgE całkowitego wynosiło 79,08 kU/l; IgE alergenowo swoiste na jad osy (slgE) <0,35 kU/l (klasa 0); IgE alergenowo swoiste na jad pszczoły (slgE) 11,81 kU/l (klasa 3). Chora została zakwalifikowana do swoistej immunoterapii alergenowej.

W okresie od lipca do grudnia 2017 roku pacjentka sześciokrotnie otrzymała podtrzymującą dawkę jadu pszczoły, bez powikłań miejscowych i uogólnionych.

W styczniu 2018 roku pacjentka zgłosiła się celem podania 7 dawki podtrzymującej. Po około 10 minutach od podania 100 µg preparatu Venomenhal pszczoła, wystąpiły u pacjentki objawy wstrząsu anafilaktycznego. Zastosowano leczenie przeciwwstrząsowe, w tym dwukrotnie podano adrenalinę, uzyskując poprawę stanu chorej. Pacjentka była w okresie przedmiesiączkowym, a w cyklu miesięczkowym poprzedzającym podanie szczepionki odstawiła tabletki antykoncepcyjne. Nie było innych czynników nasilających przebieg reakcji alergicznych.

Podsumowanie. Wstrząs anafilaktyczny u pacjentki wystąpił podczas stosowania immunoterapii podtrzymującej, pomimo braku powikłań w trakcie immunoterapii inicjującej oraz 6 pierwszych dawek podtrzymujących. Na wystąpienie anafilaksji prawdopodobnie miał wpływ okres przedmiesiączkowy oraz odstawienia doustnych leków antykoncepcyjnych.

Słowa kluczowe: menstruacja, jad owadów błonkoskrzydłych, wstrząs anafilaktyczny, alergia

Summary

Introduction. Allergy to hymenoptera venom is a significant clinical problem. Allergen-specific immunotherapy is an effective method of treatment of bee venom allergy. Unfortunately, in course of immunotherapy some adverse anaphylactic reactions with a broad range of symptoms may appear.

Case report. A 31-year old woman in June 2016 underwent anaphylactic shock after being stung by a bee. Intradermal tests with bee venom turned out positive. Total IgE concentration was 79,08 kU/l; allergen-specific IgE to bee venom (slgE) <0,35 kU/l (class 0); allergen-specific IgE to bee venom (slgE) 11,81 kU/l (class 3). The patient was qualified to allergen-specific immunotherapy.

In the period between July and December 2017, the patient received a maintenance dose of bee venom six times. No topical nor general complications were reported.

In January 2018 the patient reported for a follow-up to receive the 7th maintenance dose. Symptoms of anaphylactic shock appeared around 10 minutes after administration of 100 µg Venomenhal bee. Successful shock management treatment was applied, with adrenaline being administered twice. The woman was in premenstrual period, she stopped taking contraceptive pills while in menstrual cycle preceding the vaccine. No other factors possibly aggravating the course of allergic reactions were reported.

Summary. Anaphylactic shock in the patient during administration of maintenance immunotherapy appeared despite the lack of complications in course of initiating immunotherapy and first 6 maintenance doses. Anaphylactic shock was most likely influenced by premenstrual period and withdrawal of oral contraceptives.

Keywords: menstruation, hymenoptera venom, anaphylactic shock, allergy

WSTĘP

Alergia na jad owadów błonkoskrzydłych jest istotnym problemem klinicznym. Alergia może przybrać różne formy, począwszy od reakcji miejscowej pod postacią obrzęku, zaczerwienienia, świądu do nawet wstrząsu anafilaktycznego.

Immunoterapia jadami owadów błonkoskrzydłych (ang. *venom immunotherapy*, VIT) jest stosowana jako podstawowa forma postępowania u chorych uczulonych na jad owadów błonkoskrzydłych, u których występują reakcje ogólnoustrojowe. Polega ona na podawaniu choremu wzrastających dawek szczepionki alergenowej, aż do osiągnięcia dawki, która efektywnie zmniejsza nasilenie objawów związanych z ekspozycją na alergen, a tym samym chroni przed reakcjami zagrażającymi życiu przy ponownym użądleniu. Immunoterapia swoista dla alergenów jest stosowana od 100 lat jako terapia wywołująca tolerancję na jad.

W przypadku chorób alergicznych stanowi przyczynową i specyficzną metodę leczenia [1, 2]. Zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami do immunoterapii swoistej kwalifikowani są pacjenci z ciężką reakcją systemową po użądleniu w wywiadzie (stopień III i IV wg Müllera) i dodatnimi wynikami testów diagnostycznych [3].

Podczas stosowania immunoterapii swoistej istnieje ryzyko wystąpienia szeregu objawów niepożądanych, zarówno miejscowych jak i ogólnych. Powikłania systemowe stwierdza się u 8-20% pacjentów poddanych VIT, pojawiają się one 3-6-krotnie częściej podczas immunoterapii jadem pszczoły niż jadem osy, częściej podczas fazy wstępnej niż podtrzymującej VIT, nieznacznie częściej w przebiegu szybkich (ultra-rush lub rush) niż wolnych protokołów indukcji [4].

W badaniu przeprowadzonym przez Kołaczek i wsp. działania niepożądane podczas stosowania immunoterapii wystąpiły u 64 z 180 osób biorących udział w badaniu (43,8%). Wczesne i późne efekty uboczne VIT występowały częściej w fazie podtrzymującej niż w fazie indukcji (26,7%/17,8%), natomiast niepożądane reakcje systemowe częściej występowały w fazie indukcji immunoterapii, większość z nich stanowiły reakcje wczesne (do 30 minut od podania dawki immunoterapii), zaobserwowano je u 4 pacjentów odczulanych jadem osy (2,7%) i 6 pacjentów odczulanych jadem pszczoły (17,6%), tylko w jednym przypadku konieczne było podanie adrenaliny. Wczesne i późne efekty uboczne zarówno w fazie indukcji jak i w fazie podtrzymującej występowały częściej u pacjentów uczulonych na jad pszczoły [5]. Immunoterapia swoista powinna być przepisywana przez specjalistów i podawana przez lekarzy, którzy są przygotowani do leczenia anafilaksji [1].

W niniejszym artykule przedstawiono przypadek pacjentki w trakcie VIT, która przeżyła wstrząs anafilaktyczny po podaniu kolejnej, podtrzymującej dawki swoistej immunoterapii alergenowej.

Alergeny jadu pszczelego

Najczęstszym mechanizmem powstawania alergii na jad pszczoły miodnej (łac. *Apis mellifera*) jest reakcja nadwrażliwości typu I, w wyniku której dochodzi do powstawania przeciwciał w klasie IgE skierowanych przeciwko jadowi pszczelemu [6]. Istnieją także inne możliwe mechanizmy powstania alergii na jad owadów w postaci reakcji nad-

wrażliwości typu III (reakcja kompleksów immunologicznych) i typu IV (reakcja typu późnego) [6].

Jad pszczoły miodnej stanowi mieszaninę wielu białek, które poprzez różny potencjał alergizujący wpływają nie tylko na występowanie objawów, ale również mogą warunkować sukces immunoterapii [7]. Aktualnie znanych jest 12 alergenów obecnych w jadzie pszczelim [8]. Do głównych składników jadu pszczelego należą proteiny (melittyna, apamina, peptyd MCD) oraz enzymy (fosfolipaza A₂, hialuronidaza) [9-11].

- Api m1 (Phospholipase A2, masa cząsteczkowa 16 kDa) - jest głównym alergenem jadu pszczelego, stanowi 10-12% suchej masy i jest najbardziej aktywną znaną fosfolipazą [9, 12]. Alergenne działanie Api m1 wynika z faktu, że jest enzymem zakłócającym konformację błony komórkowej uwalniając wolne kwasy tłuszczowe i lizofosfolipidy mogące działać jako wtórne przekaźniki w ośrodkowym układzie nerwowym [7].
- Api m2 (*Hyaluronidase*, masa cząsteczkowa 39 kDa) - jest drugim głównym alergenem jadu pszczoły miodnej, pomimo że stanowi zaledwie 1-2% jego suchej masy [12]. Około połowa uczulonych na jad pszczeli posiada przeciwciała IgE przeciwko hialuronidazie [12]. Ze względu na podobieństwo struktury hialuronidazy pszczoły i hialuronidazy osy, alergen ten jest główną przyczyną reakcji krzyżowych przeciw IgE skierowanych przeciwko jadom tych owadów. Część autorów uważa, że przyczyną reaktywności krzyżowej pomiędzy jadami pszczoły i osy nie jest podobieństwo struktury hialuronidazy, lecz reakcje z determinantami węglowodanowymi (ang. *cross-reactin carbohydrate determinants*, CCDs). To stawia pod znakiem zapytania rolę hialuronidazy jako drugiego głównego alergenu jadu pszczoły po fosfolipazie A1 [7]. U osób uczulonych na jad owadów błonkoskrzydłych częstość występowania CCD to około 28% [13]. Krzyżowo reagujące determinanty węglowodanowe (CCDs) są glikoproteinami, które zawierają różne ilości węglowodanów (do 15) [14].
- Api m3 (*Acid phosphatase*, masa cząsteczkowa 43 kDa) - fosfataza kwasna podobnie jak hialuronidaza występuje w jadzie pszczelim w ilości 1-2% [12]. Przeciwciała przeciwko fosfatazie kwasnej wykrywane są u 60% uczulonych [15].
- Api m4 (*Melittin*, masa cząsteczkowa 3kDa) - jest głównym wagowym składnikiem jadu pszczelego, stanowiącym około połowę jego suchej masy (40-60%) [8]. Api m4 ma znacznie mniejsze właściwości alergizujące niż fosfolipaza A₂ czy hialuronidaza. Od 25-50% pacjentów uczulonych na jad pszczeli ma przeciwciała skierowane przeciwko melittynie [15].
- Api m5 (*Dipeptidylpeptidase IV*, masa cząsteczkowa 100 kDa) jest drugą obok hialuronidazy przyczyną reakcji krzyżowych ze względu na duże podobieństwo budowy tego enzymu do enzymu występującego w jadzie osy [15].
- Api m6 (masa cząsteczkowa 8 kDa) - jest małą cząsteczkowym białkiem z grupy inhibitorów proteazy, które istnieje w 4 izoformach [7]. Stanowi 1-2% suchej masy jadu, przeciwko któremu 40% pacjentów uczulonych na jad pszczeli posiada swoiste IgE [15].
- Api m7 (*Protease*, masa cząsteczkowa 39 kDa), Api m8 (*Carboxylesterase*, masa cząsteczkowa 70 kDa), Api m9 (*Carboxypeptidase*, masa cząsteczkowa 60 kDa) - są to

alergeny jadu pszczelego występujące w bardzo niewielkiej ilości - tj. <1%, a ich funkcja nie jest znana [15].

- Api m10 (*Incarapin variant 2*, masa cząsteczkowa 50-55 kDa) - jest głównym alergenem jadu pszczelego o aktywności niezależnej od krzyżowo reagujących reszty wodorowęglanowych CCD [16], wydaje się być kluczowym elementem do wykorzystywania w diagnostyce alergii na jad pszczoły, który równocześnie jest nieobecny w większości preparatów do immunoterapii [16].
- Api m11 (*Major royal jelly protein*, masa cząsteczkowa 50 kDa) i Api m12 (*Vitellogenin*, masa cząsteczkowa 200 kDa).

Wskazania do immunoterapii

Opierając się na danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) z 2015 roku: wskaźnik zapadalności dotyczący anafilaksji wynosił 8,2/100000 i był znamienicie wyższy dla obszarów zurbanizowanych niż dla obszarów wiejskich (13,1/0,8 na 100000), z powodu wstrząsu anafilaktycznego leczonych było 3144 pacjentów, a 10131 chorych z przyczyny anafilaksji korzystało z usług opieki zdrowia [17]. Badania dotyczące epidemiologii anafilaksji z USA, Wielkiej Brytanii i Australii wskazują, że dotyczy ona od 7 do 50 osób na 100 000/rok [18]. Wśród najczęstszych

przyczyn wystąpienia anafilaksji wyróżnia się: użądlenia i ukąszenia owadów błonkoskrzydłych (41,4%), pokarmy (29,8%) oraz leki i inne produkty medyczne (17,4%) [17].

Immunoterapia swoista antygenowo stanowi obecnie jedyny przyczynowy sposób leczenia chorób alergicznych. Dzięki zastosowanemu leczeniu dochodzi do zmniejszenia wrażliwości osoby uczulonej na alergeny, skutkując eliminacją bądź zmniejszeniem stopnia nasilenia objawów choroby, a korzystny wpływ leczenia utrzymuje się przez wiele lat po zakończonym stosowaniu [19]. Immunoterapia swoista antygenowo jest postępowaniem ratującym życie, szczególnie przy dużym narażeniu pacjenta na ekspozycję. Należy jednak pamiętać, że immunoterapia nie jest leczeniem pierwszego rzutu w chorobach alergicznych.

Zastosowanie immunoterapii alergenowej (AIT, ang. *allergen immunotherapy*) należy rozważyć u pacjentów, u których występują objawy choroby w wyniku kontaktu z konkretnymi alergenami, a także obecność swoistych przeciwciał IgE skierowanych przeciwko tym alergenom. Ogólne zasady kwalifikacji pacjentów do odczulania metodą podskórną są niezienne od lat i były przedstawiane w licznych dokumentach opracowanych przez grupy ekspertów zarówno europejskich, jak i amerykańskich, a także instytucje międzynarodowe [20] i zostały przedstawione w poniższej tabeli I.

Tabela I. Wskazania do immunoterapii alergenowej u chorych uczulonych na jad owadów błonkoskrzydłych, na podstawie wytycznych EAACI [20]

Zalecenia dla osób z alergią na jad	Klasa zaleceń	Poziom wiarygodności danych	Siła zaleceń	Inne względy
VIT jest zalecane u dorosłych i u dzieci ze stwierdzonym uczuleniem oraz ogólnoustrojowymi reakcjami na użądlenie przewyższającymi uogólnione objawy skórne.	I (III dla dzieci)	A (B dla dzieci)	Mocna/umiarkowana dla dorosłych w oparciu o dwa przeglądy systematyczne o niskim ryzyku stronnictwa. Słaba dla dzieci, w oparciu o jedno badanie kohortowe i jedno randomizowane badanie kontrolne o wysokim ryzyku stronnictwa.	Noszenie przy sobie ampułkostrzykawki z adrenaliną, bez VIT, negatywnie wpływa na powiązaną ze zdrowiem jakość życia.
VIT jest zalecany u dorosłych pacjentów z ogólnoustrojowymi reakcjami na użądlenia ograniczonymi do uogólnionych objawów skórnych, jeśli mają one wpływ na ograniczenie jakości życia.	I	A	Mocna/umiarkowana oparta na jednym, obiektywnym, przeglądzie systematycznym i dwóch randomizowanych badaniach kontrolnych o umiarkowanym ryzyku stronnictwa.	Noszenie przy sobie ampułkostrzykawki z adrenaliną, bez VIT, negatywnie wpływa na powiązaną ze zdrowiem jakość życia.
VIT może być zalecany u dorosłych pacjentów z powtarzającymi się, kłopotliwymi, dużymi miejscowymi reakcjami alergicznymi (ang. <i>large local reaction</i> , LLR) w celu skrócenia czasu trwania oraz wielkości występującego potencjalnie w przyszłości LLR.	II	B	Umiarkowana/niska w oparciu o jedno otwarte badanie kliniczne osób dorosłych z alergią jad owadów błonkoskrzydłych i dużymi miejscowymi reakcjami alergicznymi.	Stosunek kosztów do korzyści powinien być uwzględniony dla tego zalecenia. Brak danych pediatrycznych.

VIT nie jest zalecany u osób z przypadkowo wykrytym uczuleniem na jad owadów bez występowania objawów klinicznych.	IV	C	Słabe, na podstawie jednej serii przypadków oraz konsensusu ekspertów.	Bezobjawowe uczulenie jest bardzo częste.
VIT nie jest zalecany u pacjentów z nietypowymi reakcjami, które nie są natychmiastowymi reakcjami układowymi.	V	D	Słabe, ponieważ żadne badania nie koncentrowały się na tym problemie. Konsensus ekspercki.	Reakcje o charakterze niealergicznym po użądleniu przez owady błonkoskrzydłe (Hymenoptera) nie wymagające badań diagnostycznych oraz stosowania VIT

OPIS PRZYPADKU

Chora, lat 31, jest pacjentką Kliniki Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych od stycznia 2017 roku, z powodu przebytej ciężkiej reakcji anafilaktycznej na jad pszczoły.

W czerwcu 2016 roku po ukłuciu przez pszczołę w okolicy szyi u chorej wystąpiły nagłe, silne bóle brzucha, nudności, wymioty, uczucie kołatania serca, duszność, świąd i uogólniona pokrzywka. Następnie uogólnione obrzęki, napad drgawkowy, po którym nastąpiła utrata przytomności. Objawy wystąpiły po raz pierwszy w życiu. Chora była wówczas hospitalizowana w Szpitalu w Świeciu. W wywiadzie chora zgłosiła objawy alergicznego nieżytu nosa, uczulenie na roztocza kurzu domowego, trawy, pyłki brzozy, a także alergię pokarmową na seler i por. Nie przyjmuje przewlekle żadnych leków. Co istotne, chora podaje zwiększone narażenie na użądlenie przez pszczołę, za względu na wykonywany zawód geodety oraz prowadzoną przez rodziców pasiekę.

W czerwcu 2017 roku chora zgłosiła się celem diagnostyki. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono odchyłań. Przeprowadzono alergiczne testy śródskórne, które potwierdziły nadwrażliwość na jad pszczoły. Dodatni wynik testu uzyskano przy stężeniu 0.01 µg/ml (9/9 mm; 20/20 mm). W wykonanych badaniach laboratoryjnych: morfologia krwi; PT; INR; APTT; D-dimery; badanie ogólne moczu z osadem; jonogram, TSH, stężenie kreatyniny, transaminazy – nie stwierdzono istotnych odchyłań od normy. W RTG klatki piersiowej płuca bez zagęszczeń miąższowych, sylwetka serca w granicach normy. W badaniu EKG oś pośrednia, 80/min, bez cech niedokrwienia mięśnia sercowego. Wykonano również badania immunologiczne metoda ilościową ImmunoCap stężenie IgE całkowitego wynosiło 79,08 kU/l; IgE alergenowo swoiste na jad osy (slgE) <0,35 kU/l (klasa 0); IgE alergenowo swoiste na jad pszczoły (slgE) 11,81 kU/l (klasa 3).

Na podstawie całokształtu obrazu klinicznego zakwalifikowano pacjentkę do swoistej immunoterapii alergenowej (schemat przyspieszony – tab. II). Osiągnięto docelową dawkę 100 µg preparatu Venomenhal pszczoła. W trakcie inicjacji występowały wyłącznie objawy miejscowe, pod postacią zaczerwienienia w miejscu podania szczepionki. Hospitalizacja przebiegała bez powikłań, pacjentka w stanie ogólnym dobrym została wypisana do domu.

W okresie od lipca do grudnia 2017 roku pacjentka sześciokrotnie była hospitalizowana w Klinice w celu podania podtrzymującej dawki jadu pszczoły. Każdorazowo poda-

no dawkę 100 µg preparatu Venomenhal pszczoła, bez powikłań ogólnych i miejscowych.

W styczniu 2018 roku pacjentka została przyjęta do Kliniki celem kontynuacji immunoterapii swoistej, podtrzymującej jadem pszczoły. Przy przyjęciu nie podawała trwających lub przebytych infekcji, negowała przyjmowanie leków, w tym niesteroidowych leków przeciwzapalnych, nie piła alkoholu, nie paliła tytoniu, negowała wysiłek fizyczny, nie spożywała nowych produktów spożywczych. Podczas szczegółowego wywiadu alergologicznego pacjentka przyznała, że jedyną uchwytną zmianą było to, że znajdowała się dzień przed spodziewanym terminem wystąpienia miesiączki. Przez 8 lat stosowała doustne leki antykoncepcyjne, jednakże ze względu na planowaną ciążę zaprzestała ich stosowania po zakończeniu poprzedniej miesiączki.

Po około 10 minutach od podania 100 µg preparatu Venomenhal pszczoła, wystąpiło złe samopoczucie, osłabienie, pokrzywka uogólniona, drżenie całego ciała, obrzęk twarzy, sinica obwodowa, silne bóle jamy brzusznej, parcie na stolec oraz wymioty. Chora była przytomna, natomiast kontakt logiczny był utrudniony, ciśnienie tętnicze 80/50 mmHg, akcja serca miarowa – 160 uderzeń/min. Pacjentkę, w stanie ogólnym ciężkim, przeniesiono na salę intensywnego nadzoru, podano dwukrotnie adrenalinę domięśniowo (0,5 mg na dawkę), stosowano intensywną płynoterapię dożylną, podano 2x8 mg Dexaven dożylnie, 400 mg Corhydron dożylnie, 200 mg Phenazolinum i 50 mg Zantac dożylnie. Na podstawie obrazu klinicznego rozpoznano wstrząs anafilaktyczny w trakcie immunoterapii (III stopień według zmodyfikowanej klasyfikacji Ringa i Messmera [21]). Pacjentce pobrano krew w celu oznaczenia stężenia tryptazy całkowitej - w trakcie wstrząsu jej stężenie wynosiło 26,8 µg/l (kontrolne stężenie po 24 godzinach 3,63 µg/l). Pod wpływem leczenia stan chorej uległ stopniowej poprawie, a dolegliwości ustąpiły. Pacjentka przez 24 godziny była hospitalizowana w sali intensywnego nadzoru, po czym w stanie ogólnym dobrym została wypisana do domu.

Miesiąc później pacjentka została przyjęta do Kliniki celem kontynuacji immunoterapii swoistej jadem pszczoły. Natomiast ze względu na fakt, że miesiączka u chorej miała wystąpić za 3 dni, odstąpiono od podania kolejnej dawki i poproszono chorą o zgłoszenie się do Kliniki za 2 tygodnie, celem kontynuacji immunoterapii.

Chora zgłosiła się dopiero w marcu 2018 roku, 10 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki immunoterapii podtrzymującej. Po premedykacji dożylniej glikokortykosteroidami

Tabela II. Schemat zastosowanej przyspieszonej immunoterapii na jad pszczoły

Dzień pierwszy				
Numer iniekcji	Godzina	Dawka [ml]	Stężenie jadu [$\mu\text{g/ml}$]	Dawka [$\mu\text{g/iniekcję}$]
1	7:00	0,1	0,0001	0.00001
2	7:30	0,1	0,001	0,0001
3	8:00	0,1	0,01	0,001
4	8:30	0,1	0,1	0,01
5	9:00	0,05	1,0	0,05
6	9:30	0,2	1,0	0,2
7	10:00	0,4	1,0	0,4
8	10:30	0,8	1,0	0,8
9	11:00	0,1	10,0	1,0
10	11:30	0,2	10,0	2,0
11	12:00	0,4	10,0	4,0
12	12:30	0,8	10,0	8,0
13	13:00	0,1	100,0	10,0
14	13:30	0,2	100,0	20,0
Dzień drugi				
15	8:00	0,4	100,0	40,0
16	10:00	0,8	100,0	80,0
17	12:00	1,0	100,0	100,0

(Dexaven 4mg) i lekiem przeciwhistaminowym (Clemastinum 2mg) podano zredukowaną dawkę (25 μg) Venomental pszczoła. Dziesięć minut po iniekcji wystąpiło zaczerwienienie twarzy, duszność, ogólne osłabienie, uczucie gorąca, pieczenie wokół ust, ból brzucha. Pacjentka była przytomna, z prawidłowym kontaktem logicznym, akcja serca 75 uderzeń/minutę, ciśnienie tętnicze 117/81 mmHg. Chorą przeniesiono na salę intensywnego nadzoru, podano 8 mg preparatu Dexaven i 500 ml PWE, po czym obserwowano stopniową normalizację stanu chorej.

Pacjentka otrzymała zalecenia o kontynuacji VIT jako najlepszej drodze terapeutycznej. Pomimo określenia ryzyka użądlenia polnego powikłanego ciężką reakcją anafilaktyczną jako ekstremalnie wysoki, zrezygnowała z kontynuacji immunoterapii swoistej, jest pod opieką Poradni Alergologicznej oraz została przeszkolona w zakresie postępowania przy ponownym użądleniu.

DYSKUSJA

Ciężka zagrażająca życiu reakcja anafilaktyczna jest rzadkim powikłaniem występującym podczas stosowania immunoterapii. Efekty uboczne immunoterapii, zarówno w postaci reakcji lokalnych, jak i objawów ogólnych, występują częściej w fazie indukcji, niż w fazie podtrzymującej immunoterapii, niemniej jednak ukończenie protokołu wprowadzającego nie oznacza całkowitego bezpieczeństwa dla pacjenta, który wymaga stałej kontroli w trakcie leczenia [22]. Boyle i wsp. stwierdzili, że VIT niesie za sobą małe, ale znaczące ryzyko wystąpienia reakcji ogólnoustrojowych (RR=8.16, 95% CI 1.53-43.46) [23].

Częstość systemowych reakcji anafilaktycznych (SAR) jest większa w trakcie immunoterapii z jadem pszczelim

w porównaniu do jadu osy i z tego powodu immunoterapia z użyciem jadu pszczelego uznana jest za główny czynnik ryzyka objawów ubocznych [24].

Innymi, znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia powikłań w immunoterapii są:

1. błędy w dawkowaniu,
2. obecność objawowej astmy,
3. wysoki stopień uczulenia (wybitnie dodatnie testy skórne lub wysokie stężenie IgE-swoistych),
4. stosowanie przez chorego β -blokerów,
5. pierwsza iniekcja z nowej fiołki szczepionki,
6. iniekcje podczas zaostrzenia objawów [25].

W ocenie ryzyka wystąpienia anafilaksji należy brać pod uwagę możliwość działania czynników współistniejących (kofaktorów), które niezależnie od alergenu promują wystąpienie objawów klinicznych nawet w 58% chorych, w dodatku ich występowanie związane było z cięższym przebiegiem reakcji alergicznej [26].

Kofaktorami mogą być:

- Czynniki wspomagające, które wpływają na mechanizm immunologiczny jak np. wysiłek fizyczny, ostre infekcje, leki: niesteroidowe leki przeciwzapalne, inhibitory pompy protonowej, alkohol, menstruacja.
- Współistniejące choroby: astma, mastocytoza i choroba sercowo-naczyniowa, które są związane z bardziej ostrymi reakcjami i/lub zwiększoną śmiertelnością
- Kofaktory, które nie mają żadnego wpływu na mechanizm immunologiczny, jako czynniki psychologiczne (np. stres emocjonalny) lub specyficzne alergeny [27].

Dla podkreślenia znaczenia kofaktorów w występowaniu reakcji anafilaktycznych warto przytoczyć dwie prace. Pierwsza z nich to badania Pascal M i wsp., w którym charakteryzowano pacjentów z zespołem LTP, obecność kofaktorów (NLPZ, wysiłek) przy wystąpieniu objawów była konieczna u 32,4% badanych [28]. Druga praca to badania Christiansena i wsp., w której przebadano 25 pacjentów uczulonych na omega-5-gliadynę u których przeprowadzono szereg prowokacji pokarmowych z udziałem glutenu. Próba prowokacyjna bez udziału kofaktorów w spoczynku była pozytywna u 48% badanych (12 z 25), po wysiłku fizycznym 92% (23 z 25), z aspiryną 84% (21 z 25), z alkoholem 56% (9 z 19). Próba prowokacyjna złożona z wysiłku fizycznego i aspiryny była pozytywna u 82% badanych (18 z 22). Zaobserwowano, że przy udziale wysiłku fizycznego i aspiryny, osobno jak i próbie złożonej, zmniejszyła się dawka glutenu potrzebna do wywołania reakcji alergicznych, przy jednoczesnym cięższym przebiegu tych reakcji [29].

Kofaktory reakcji anafilaktycznych są niedostatecznie poznane. Jeszcze mniej wiemy o kofaktorach reakcji anafilaktycznych występujących podczas stosowania swoistej immunoterapii alergenowej. U niektórych pacjentów jeden kofaktor może spowodować niepożądane reakcje, u innych interakcje więcej niż jednego kofaktora, lub występowanie ich całej konstelacji będzie wywoływać anafilaksję. Dlatego tak istotne jest gromadzenie i analizowanie danych o przypadkach niespodziewanej anafilaksji. Opisywane są również przypadki niepożądanych reakcji anafilaktycznych w trakcie podtrzymującej immunoterapii swoistej, w których jedyną uchwytną zmianą było przyjęcie leku z grupy NSLPZ (w większości przypadków był to ibuprofen) na 24 godziny przez kolejną dawkę immunoterapii [30].

Przedstawiony opis przypadku pacjentki jest interesujący, ponieważ reakcja anafilaktyczna wystąpiła w trakcie stosowania immunoterapii podtrzymującej, a nie jak zazwyczaj podawane jest w piśmiennictwie podczas jej rozpoczynania lub zwiększania dawki. Na podstawie przeprowadzonego z pacjentką wywiadu wykluczony został wpływ wymienionych wcześniej kofaktorów na wystąpienie wstrząsu anafilaktycznego. W organizmie pacjentki nie toczył się także stan zapalny, co potwierdzają wyniki przeprowadzonych badań laboratoryjnych. U pacjentki brak dodatkowych, znanych czynników ryzyka wystąpienia reakcji ogólnoustrojowej [25], a jedyną uchwytną zmianą, odróżniającą przyjętą dawkę szczepionki od poprzednich było niedawne zaprzestanie stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych i okres okołomiesiączkowy, który przypadł na dzień przyjęcia kolejnej dawki alergenowo swoistej immunoterapii. Ponadto, co szczególnie interesujące, pacjentka postanowiła zakończyć stosowanie doustnej antykoncepcji, ponieważ planowała zajść w ciążę. Być może taka kompilacja, w postaci odstawienia doustnych środków antykoncepcyjnych oraz okresu okołomiesiączkowego mogły spowodować wystąpienie wstrząsu anafilaktycznego. Ponadto nie możemy wykluczyć, że iniekcja pochodziła z nowej fiołki szczepionki.

Warto zwrócić uwagę także na różną reprezentację alergenową w terapeutykach dostępnych na rynku. Wykazano różne stężenie poszczególnych alergenów w substancjach pochodzących od różnych producentów, co więcej zmienne jest też stężenie alergenów jadu w obrębie jednej partii tego samego preparatu. Co więcej wykazano zmienność geograficzną i sezonową w występowaniu poszczegól-

nych alergenów jadu. Z drugiej strony chorzy z alergią na jad pszczoły wykazują zróżnicowany profil uczuleniowy. Wszystkie te czynniki mogą być przyczyną niepowodzeń terapeutycznych u pacjentów poddanych swoistej terapii alergenowej. Standaryzacja preparatu powinna być tylko chwilowym przystankiem na drodze do spersonalizowanej medycyny opartej o profil uczuleniowy pacjentów [31].

Szereg badań klinicznych wskazuje na różnice w częstości występowania anafilaksji układowej w zależności od płci, pokazując, że dorosłe kobiety częściej cierpią z powodu anafilaksji w porównaniu do mężczyzn. Fakt, że ta różnica jest obserwowana szczególnie w okresie reprodukcyjnym, a nie przed okresem dojrzewania sugeruje, że hormony płciowe mogą odgrywać kluczową rolę w dysproporcji występowania anafilaksji układowej pomiędzy kobietami a mężczyznami [32]. Bermanian i wsp. opisali przypadek osiemnastoletniej kobiety, u której cyklicznie występowały zmiany skórne, duszność, kaszel oraz zaburzenia oddychania. Pacjentka zauważyła, że jej objawy występowały co miesiąc, tuż przed miesiączką. Na postawie obrazu klinicznego oraz wykonanych testów śródskórnych z użyciem 0,1cmI progesteronu została rozpoznana u pacjentki ALPA (ang. *Autoimmune progesterone anaphylaxis*) [33].

Wpływ żeńskich hormonów płciowych na choroby alergiczne był prawdopodobnie najintensywniej przebadany w astmie, gdzie okazało się, że wczesne menarche (w wieku 10 lat lub wcześniej) jest czynnikiem ryzyka astmy u dorosłych kobiet [34]. Estrogeny mają znaczący wpływ na kilka komponent układu odpornościowego. Wpływają na komórki układu odpornościowego promując polaryzację Th2, a także przyczyniają się do zmiany klasy komórek B na wytwarzanie IgE i powodują degranulację komórek tucznych i bazofoili [34].

Anafilaksja związana z menstruacją (ang. *catamenial anaphylaxis*, CA) jest złożonym zespołem klinicznym rzadko opisywanym w literaturze [35]. Bauer i wsp. przeanalizowali retrospektywnie historię chorób ośmiu kobiet z CA porównując je pod kątem wieku, wyników badań diagnostycznych, objawów i odpowiedzi na leczenie. Medianą wieku pacjentek wynosiła 34 lata (zakresie 14-40 lat), a średnia liczba epizodów anafilaksji przypadająca na pacjentkę w momencie prowadzenia badań wynosiła 10 na pacjentkę (zakres 4-24 na pacjentkę). U większości kobiet anafilaksja występowała pod postacią objawów skórnych i żołądkowo-jelitowych. Wyniki testów skórnych dla progesteronu były negatywne u wszystkich kobiet za wyjątkiem jednej kobiety z czterech badanych. Odpowiedź na leczenie supresyjne była bardzo zróżnicowana, ale stan żadnej z leczonych kobiet wysokimi dawkami sterydów nie poprawił się. Podobnie ketotifen, celekoksyb, rofekoksyb i doustne środki antykoncepcyjne nie kontrolowały wystąpienia reakcji anafilaktycznych [36]. CA jest heterogennym zaburzeniem na wystąpienie którego może mieć wpływ wiele mechanizmów i mediatorów.

Z pewnością bardzo ciekawym problemem klinicznym, także w kontekście omawianej pacjentki jest decyzja o kontynuacji VIT w czasie ciąży. Rozpoczęcie VIT u kobiet ciężarnych, zależy od ryzyka jak i korzyści płynących z takiej terapii w porównaniu z prawdopodobieństwem, że zostaną uządlone i wystąpi ogólnoustrojowa reakcja alergiczna podczas ciąży. Wstrząs anafilaktyczny po uządleniu przez pszczołę u kobiety ciężarnej wiąże się ze znacznym ryzykiem dla płodu, możliwością wystąpienia wad wrodzo-

nych, w tym także z poronieniem, jak i również ze zwiększonym ryzykiem zachorowalności i śmiertelności matek. Opublikowane są doniesienia o bezpiecznej kontynuacji VIT u kobiet ciężarnych, które osiągnęły już dawkę podtrzymującą [37]. W badaniu retrospektywnie oceniającym bezpieczeństwo stosowania VIT u kobiet w ciąży wzięło udział 26 ciężarnych, które otrzymywały terapię podczas trwania 43 ciąży. W badaniu nie zaobserwowano różnic statystycznych w występowaniu powikłań matczyńskich lub płodowych w porównaniu z kobietami w ciąży nie otrzymującymi terapii alergenowej, podkreślając jednocześnie konieczność dalszych badań o podobnym charakterze [22].

Rozpoznanie wstrząsu anafilaktycznego opiera się na charakterystycznych objawach klinicznych po ekspozycji na potencjalny czynnik lub zdarzenie, a diagnoza kliniczna może być poparta badaniami *in vitro*. Obecnie histamina w osoczu (lub jej metabolit, metylohistamina w moczu) i całkowita tryptaza w surowicy są jedynymi biomarkernami dostępnymi do rutynowego stosowania [38]. Zgodnie z obecną wiedzą, tryptaza jest najlepszym biomarkerem do oceny aktywacji komórek tucznych [38]. Szczytowy poziom tryptazy w surowicy w przypadku anafilaksji przypada na 1-2 godziny po wystąpieniu wstrząsu, a okres półtrwania w surowicy wynosi w przybliżeniu 2 godziny. Idealny czas na oznaczenie poziomu tryptazy w surowicy powinien mieć miejsce w ciągu 3 pierwszych godzin, ale znaczące podwyższenie tryptazy może utrzymywać się nawet do 6 godzin i dłużej [39]. Występowanie innych proteaz komórek tucznych, takich jak chymaza i karboksypeptydaza zostało wykryte podczas występowania anafilaksji, natomiast wciąż nie są dostępne żadne komercyjne testy pozwalające na ich wykrycie [40]. Wyniki stężenia tryptazy, które występowały u pacjentki, są typowe dla wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego i stanowią potwierdzenie rozpoznania klinicznego.

Oznaczenie stężenia tryptazy w surowicy jest przydatne, ma jednak pewne ograniczenia. Stwierdzenie podwyższonych poziomów tryptazy lub histaminy nie jest niezbędnym komponentem do potwierdzenia rozpoznania anafilaksji, a wzrost tryptazy lub histaminy nie są specyficzne dla anafilaksji [41]. Co więcej, poziomy tryptazy czy histaminy mieszczące się w granicach normy nie mogą zostać użyte do obalenia diagnozy anafilaksji [40]. Ponadto nawet w optymalnie dobranych próbach, poziomy całkowitej tryptazy w surowicy rzadko są podwyższone u pacjentów z anafilaksją wywołaną przez żywność, niemniej jednak w większości grup wiekowych to właśnie pokarm jest najczęstszym czynnikiem wywołującym anafilaksję [42].

Podwyższone stężenie bsT (ang. *basal serum tryptase*) pozostaje wciąż znanym markerem systemowej mastocytozy, w trakcie której przebieg anafilaksji po użądleniach owadów jest szczególnie ciężki, a immunoterapia powinna być prowadzona przez całe życie [43]. Co ciekawe, w piśmiennictwie pojawiło się kilka opisów przypadków pacjentów z mastocytozą i HVA (ang. *Hymenoptera venom allergy*), którzy chociaż chronieni podczas VIT, ponownie doświadczyli ciężkich, a czasami śmiertelnych reakcji anafilaktycznych w wyniku użądlenia przez pszczołę już po zakończeniu terapii VIT [44]. Bonadonna i wsp. poddali ocenie 19 pacjentów, którzy otrzymywali przez co najmniej 4 lata VIT. Po odstawieniu VIT zostali ponownie użądleni i we wszystkich przypadkach za wyjątkiem jednego, rozwinęła się ciężka reakcja anafilaktyczna. U osiemnastu pacjentów stwierdzono klonalne zaburzenia komórek

tucznych, w tym u ośmiu pacjentów prawidłowy poziom tryptazy [44]. Powtarzające się ciężkie reakcje anafilaktyczne po użądleniach przez owady błonkoskrzydłe, którym nie towarzyszy pokrzywka i obrzęk powinno kierować diagnostykę w kierunku mastocytozy i wykonaniu biopsji szpiku kostnego, nawet przy prawidłowym stężeniu tryptazy [45].

Wyniki badań poziomu tryptazy podczas podawania dawki podtrzymującej VIT omawianej pacjentki demonstrowały szybki i przejściowy wzrost poziomu tryptazy w surowicy podczas występowania objawów reakcji alergicznej i potwierdzają diagnozę wstrząsu anafilaktycznego. Wielośrodkowe badania prowadzone przez Rueff F. wykazały, że stężenie podstawowe tryptazy (bsT, co odpowiada konstytutywnym nieaktywnym formom pro-alfa- i pro-beta-tryptazy) >5 mcg/l wiąże się z ryzykiem cięższej reakcji anafilaktycznej po użądleniu owadów oraz cięższym przebiegiem odczynów poszczepiennych w trakcie protokołu dawki początkowej immunoterapii swoistej na jad owadów (*venom immunotherapy*, VIT) [46]. Natomiast jak wykazują badania VIT wiąże się z niewielkim, ale ciągłym zmniejszaniem BTC (ang. *baseline serum tryptase concentration*) w czasie, co może wskazywać na osłabioną funkcję komórek tucznych lub spadek obciążenia komórek tucznych [42]. Badania także wskazują na przydatność oznaczenia podstawowego stężenia tryptazy (bsT) w prognozowaniu ciężkich odczynów poszczepiennych w przebiegu protokołu dawki wstępnej VIT u dzieci [43].

Decyzja o kontynuowaniu immunoterapii swoistej jest indywidualna. Warto jednak podkreślić, że VIT jest jedyną przyczynową metodą leczenia alergii na jad owadów błonkoskrzydłych. Liczne badania potwierdzają spadek częstości występowania reakcji systemowych po powtórnym użądleniu, sięgający stu procent w przypadku pacjentów z alergią na jad osy i blisko 80% w przypadku uczulonych na jad pszczoły po zakończeniu immunoterapii [47]. W przypadku opisywanej pacjentki istnieje duże ryzyko wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego w wyniku ukąszenia przez pszczołę, ale także nie mamy pewności, że kolejna próba podania podtrzymującej dawki immunoterapii swoistej w innym momencie cyklu miesięczkowego nie zakończy się wystąpieniem wstrząsu anafilaktycznego. Ponadto nie mamy pewności, że to właśnie okres okołomiesiączkowy, bądź zaprzestanie stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych przyczyniły się do wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego.

Jednocześnie warto podkreślić, że w omawianym przypadku, decyzja o włączeniu zredukowanej dawki VIT, nawet w osłonie sterydów, była ryzykowna i być może przyczyniła się do późniejszej rezygnacji chorej z kontynuacji immunoterapii. Po przebytej anafilaksji 3 stopnia wg zmodyfikowanej klasyfikacji AAAI bardziej odpowiednie byłoby powtórzenie fazy indukcji immunoterapii [48].

W niektórych przypadkach warto rozważyć także inne formy leczenia. Istnieją doniesienia, że np. omalizumab stosowany jako terapia dodatkowa może być w stanie zapobiec anafilaksji podczas VIT [49].

Bez względu na decyzje dotyczącą kontynuacji immunoterapii swoistej z uwagi na ryzyko wystąpienia uogólnionych reakcji alergicznych bardzo ważne jest przeszkolenie pacjenta w zakresie farmakologicznych i niefarmakologicznych metod zapobiegania i leczenia anafilaksji. Pacjentka powinna zawsze mieć przy sobie ampułkostrzykawkę z adrenaliną, a także unikać jedzenia i picia na wolnym

powietrzu, chodzenia boso oraz ubiorów i perfum przyciągających owady. W przypadku omawianej chorej należy rozważyć zmianę miejsca zamieszkania, ze względu na bliskie sąsiedztwo pasieki i wynikające z tego duże ryzyko użądlenia.

Podsumowanie

Wystąpienie wstrząsu anafilaktycznego u opisywanej pacjentki było niespodziewane, ze względu na to, że w trakcie inicjującej immunoterapii, a także podczas podawania dawek podtrzymujących jadu pszczoły, nie obserwowano poważnych objawów niepożądanych. Interesu-

jącą obserwacją jest wpływ odstawienia doustnych leków antykoncepcyjnych oraz okresu okołomiesiączkowego na wystąpienie wstrząsu. Z pewnością wiedza na temat kofaktorów reakcji anafilaktycznych jest niewystarczająca i wymaga dalszych badań.

Opisywany przypadek świadczy o tym, że także w trakcie podtrzymującej VIT mogą wystąpić objawy anafilaksji, w tym zagrażającej życiu chorego. W naszej ocenie jednostki przeprowadzające immunoterapię jadami owadów u pacjentów zagrożonych wstrząsem anafilaktycznym powinny mieć zaplecze umożliwiające monitorowanie i leczenie w przypadku powikłań immunoterapii.

Piśmiennictwo

- Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ, et al. Immunoterapia alergenami: szczepionki terapeutyczne w chorobach alergicznych cz. I. Stanowisko Światowej Organizacji Zdrowia. *Alergia Astma Immunologia* 2000; 5: 7-30.
- Cezmi A, Mübcecel A. Mechanisms of allergen - specific immunotherapy. *Swiss Institute of Allergy and Asthma Research* 2011; 127: 18-27.
- Matysiak J, Kokot Z, Matysiak J. Alergia na jad pszczele u pszczelarzy. *Alergia Astma Immunologia* 2017; 22: 5-11.
- Nittner-Marszalska M. Wytyczne/zalecenia. Immunoterapia w alergii na jad owadów błonkoskrzydłych. *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology* 2018; 5: 85-93.
- Kończak A, Skorupa D, Antczak-Marczak M, et al. Safety and efficacy of venom immunotherapy: a real life study. *Advances in Dermatology and Allergology* 2017; 34: 159-67.
- Matysiak J, Kokot Z, Matysiak J i wsp. Alergia na jad owadów błonkoskrzydłych ze szczególnym uwzględnieniem pszczoły miodnej (*Apis mellifera*) - aktualny stan wiedzy. *Alergia Astma Immunologia* 2011; 16: 163-71.
- Dyga W, Stobiecki M, Czarnobilska E. Diagnostyka alergii na jad pszczoły. *Prz Lek* 2016; 73: 838-41.
- Pesek RD, Lockey RF. Management of Insect Sting Hypersensitivity: An update. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013; 5: 129-37.
- Dotimas EM, Hider RC. Honeybee venom. *Bee World* 1987; 62: 51-70.
- Matysiak J, Matysiak J, Kokot ZJ. Jad pszczele-cenne źródło związków farmakologicznie czynnych. *Farm Pol* 2012; 68: 164-70.
- Kokot ZJ, Matysiak J, Urbaniak B, et al. New CZE-DAD method for honeybee venom analysis and standardization of the product. *Anal Bioanal Chem* 2011; 399: 2487-94.
- Francese S, Lambardi D, Mastrobuoni G, et al. Detection of Honeybee Venom in Envenomed Tissues By Direct MALDI MSI. *J Am Soc Mass Spectrom* 2009; 20: 112-23.
- Wagner A, Majsiak E. Znaczenie determinant węglowodanowych (CCD) w diagnostyce alergii krzyżowej. *Alergia* 2013; 3: 36-8.
- Zgorzelska-Kowalik J, Wiszniewska M, Kowalik D. Krzyżowo reagujące determinanty węglowodanowe w diagnostyce alergii zawodowej. *Med Prakt* 2010; 61: 79-89.
- Hoffman DR. Hymenoptera venom allergens. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006; 30: 109-28.
- Blank S, Seismann H, Michel Y, et al. Api m 10, a genuine *A. mellifera* venom allergen, is clinically relevant but underrepresented in therapeutic extracts. *Allergy* 2011; 66: 1322-9.
- Jahnz-Różyk K, Raciborski F, Śliwczyński A, et al. Anaphylaxis in Poland: the epidemiology and direct cost. *Adv Dermatol Allergol* 2017; 34: 573-9.
- Ring J, Beyer K, Biedermann T, et al. Guideline for acute therapy and management of anaphylaxis. *Allergol J Int* 2014; 23: 96-112.
- EAACI, Europejska deklaracja o immunoterapii, <https://www.eaaci.org/attachments/European%20Declaration%20on%20Immunotherapy%20-%20Polish.PDF> [data pobrania 15.12.2018]
- Kowalski M. Wskazania do immunoterapii alergenowej - algorytm kwalifikacji. *Polish Journal of Allergology* 2018; 5: 129-32.
- Worm M, Eckermann O, Dölle S, et al. Triggers and Treatment of Anaphylaxis-An Analysis od 4000 Cases From Germany, Austria and Switzerland. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 367-75.
- Schwartz HJ, Golden D, Lockey RF. Venom immunotherapy in the Hymenoptera-allergic pregnant patient. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 709-12.
- Dhami S, Zaman H, Varga EM, et al. Allergen immunotherapy for insect venom allergy: a systemic review and meta-analysis. *Allergy* 2017; 72: 342-65.
- Incorvaia C, Frati F, Dell'Albani I, et al. Safety of hymenoptera venom immunotherapy: a systematic review. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 2527-32.
- Bousquet J, Lockey RF, Malling J, et al. Immunoterapia alergenami: szczepionki terapeutyczne w chorobach alergicznych. Cz. II. *Alergia Astma Immunologia* 2000; 2: 83-101.
- Oropeza AR, Bindslev-Jensen C, Broesby-Olsen S, et al. Patterns of anaphylaxis after diagnostic workup: a follow-up study of 226 patients with suspected anaphylaxis. *Allergy* 2017; 72: 1944-52.
- Munoz-Cano R, Pascal M, Araujo G, et al. Mechanisms, Cofactors, and Augmenting Factors Involved in Anaphylaxis. *Front Immunol* 2017; 8: 1193.
- Pascal M, Muñoz-Cano R, Reina Z, et al. Lipid transfer protein syndrome: clinical pattern, cofactor effect and profile of molecular sensitization to plant-foods and pollens. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 1529-39.
- Christensen MJ, Eller E, Mortz CG, et al. Wheat-Dependent Cofactor-Augmented Anaphylaxis: A Prospective Study of Exercise, Aspirin, and Alcohol Efficacy as Cofactors. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 114-21.
- Fahmy DC, Lee JK. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Ingestion as a Risk Factor to Anaphylaxis During Immunotherapy: a Case Series. *J Allergy Ther* 2014; 5: 1-4.
- Blank S, Etzold S, Darsow U, et al. Component-resolved evaluation of the content of major allergens in therapeutic extracts for specific immunotherapy of honeybee venom allergy. *Hum Vacc Immunother* 2017; 13: 2482-9.
- Hox V, Desai A, Bandara G, et al. Estrogen increases the severity of anaphylaxis in female mice through enhanced eNOS expression and NO production. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 729-36.
- Bemanian MH, Gharaqozlou M, Farashahi MH, et al. Autoimmune progesterone anaphylaxis. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2007; 6: 97-9.
- Bonds RS, Midoro-Horiuti T. Estrogen effects in allergy and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13: 92-9.

35. Lin K, Rasheed A, Lin S, et al. Catamenial anaphylaxis: a woman under monthly progesterone course. *BMJ Case Rep* 2018; pii: bcr-2017-222047. doi: 10.1136/bcr-2017-222047.
36. Bauer C, Kampitak T, Messieh M, et al. Heterogeneity in presentation and treatment of catamenial anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 111: 107-11.
37. Oykhman P, Kim HL, Ellis AK. Allergen immunotherapy in pregnancy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2015; 11: 31.
38. Sala-Cunill A, Cardona V, Labrador-Horrillo M, et al. Usefulness and Limitations of Sequential Serum Tryptase for the Diagnosis of Anaphylaxis in 102 Patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 160: 192-9.
39. Bjornsson H, Graffeo Ch. Improving Diagnostic Accuracy of Anaphylaxis in the Acute Care Setting. *West J Emerg Med* 2010; 11: 456-61.
40. Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 321-33.
41. Simons FER. World Allergy Organization survey on global availability of essentials for the assessment and management of anaphylaxis by allergy-immunology specialists in health care settings. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104: 405-12.
42. Wongkaewpothong P, Pacharn P, Sripramong Ch i wsp. The Utility of Serum Tryptase in the Diagnosis of Food-Induced Anaphylaxis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2014; 6(4): 304-309.
43. Cichożka-Jarosz E. Nowe zagadnienia w anafilaksji 2011-2012. *Alergia*. 2012; 1: 39-42.
44. James Ch, Bernstein D. Allergen immunotherapy: an updated review of safety. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017; 17(1): 55-59.
45. Zanotti R, Lombardo C, Passalacqua G i wsp. Clonal mast cell disorders in patients with severe Hymenoptera venom allergy and normal serum tryptase levels. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136: 135-139.
46. Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, Birnbaum J, Bodzenta-Lukaszyk A, Bonifazi F, Bucher C, Campi P, Darsow U, Egger C, Haeberli G, Hawranek T, Kucharewicz I, Küchenhoff H, Lang R, Quercia O, Reider N, Severino M, Sticherling M, Sturm GJ, Wüthrich B; European Academy of Allergy and Clinical Immunology Interest Group., Predictors of side effects during the buildup phase of venom immunotherapy for Hymenoptera venom allergy: the importance of baseline serum tryptase., *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Jul;126(1):105-11.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2010.04.025. Epub 2010 Jun 12.
47. Mikulski D, Smorawska-Sabanty E, Kowalski ML. Jakość życia pacjentów z alergią na jad owadów błonkoskrzydłych odmawiających leczenia za pomocą immunoterapii swoistej. *Alergia Astma Immunologia.* 2016; 21(2): 133-137.
48. Bernstein L, Li J, Bernstein D i wsp. Allergy Diagnostic Testing: An Updated Practice Parameter. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2008; 100(3): 1-149.
49. Palgan K, Bartuzi Z, Gotz-Zbikowska M. Treatment with a combination of omalizumab and specific immunotherapy for severe anaphylaxis after a wasp sting. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2014; 27(1): 109-12.