

Agnieszka Rustecka, Maria Węgrzynek, Agata Tomaszewska, Bolesław Kalicki

## Rola glikokortykosteroidów w leczeniu ostrej reakcji anafilaktycznej

### The role of glucocorticoids in the treatment of acute anaphylactic reaction

Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Dr n. med. Agata Tomaszewska, Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, CSK MON WIM, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, e-mail: awawrzyniak@wim.mil.pl

#### Streszczenie

Alergia pokarmowa to coraz większy problem zdrowotny, który najczęściej dotyczy najmłodszych dzieci. Anafilaksja, czyli nagła i potencjalnie śmiertelna reakcja na alergen, stanowi wskazanie do natychmiastowego podjęcia leczenia. Lekiem z wyboru jest adrenalina podana domięśniowo, przy czym wszystkie algorytmy terapeutyczne zalecają również podanie glikokortykosteroidów. Mają one istotne znaczenie w zmniejszeniu ryzyka późnej reakcji alergicznej, są też – ze względu na działanie pozagenomowe – coraz częściej wymieniane w kontekście środków wczesnego reagowania na wstrząs. Działanie to zależy wprost proporcjonalnie od wielkości dawki leku, a skrócenie czasu występowania objawów wstrząsu anafilaktycznego uzyskuje się przy zastosowaniu dużych dawek glikokortykosteroidów. W pracy przedstawiono przypadek 3-miesięcznej dziewczynki z reakcją anafilaktyczną po spożyciu preparatu mleka modyfikowanego. Po podaży glikokortykosteroidów systemowo u dziecka zaobserwowano zadowalający efekt terapeutyczny.

**Słowa kluczowe:** alergia na białko mleka krowiego, anafilaksja, alergia pokarmowa, niemowlęta, glikokortykosteroidy

#### Abstract

Food allergy is a growing health problem, which is particularly common among the youngest children. Anaphylaxis, which is defined as a sudden-onset and potentially fatal response to an allergen, is an indication for urgent treatment. Although intramuscular epinephrine is the treatment of choice, all therapeutic algorithms also recommend glucocorticoids. They play an important role in reducing the risk of late allergic reaction, and, due to their non-genomic effects, are also increasingly often mentioned in the context of early response to shock. This effect is directly proportional to the dose of the drug, and a reduced duration of the symptoms of anaphylactic shock is achieved with the use of high doses of glucocorticoids. The paper presents a case of a 3-month-old girl with an anaphylactic reaction after consuming a modified milk preparation. After systemic administration of glucocorticoids, a satisfactory therapeutic effect was observed in the child.

**Keywords:** cow's milk protein allergy, anaphylaxis, food allergy, infants, glucocorticoids

## WSTĘP

**A**lergia pokarmowa to forma niepożądanego reakcji pokarmowej organizmu, w której dolegliwości kliniczne są wyzwolone i/lub kształtowane przez immunologiczne mechanizmy patogenetyczne<sup>(1)</sup>. Problem dotyczy około 1–3% dorosłych oraz 4–6% dzieci. Częstość występowania alergii pokarmowej zależy od wieku i od alergenów zawartych w różnych produktach<sup>(2)</sup> (tab. 1). Nadwrażliwość na białko mleka krowiego to najczęstszy przykład choroby alergicznej występującej w wieku rozwojowym<sup>(1)</sup>. Znaczenie kliniczne mają tu dwie grupy białek: białka kazeinowe i białka serwatkowe [ $\alpha$ -laktoalbumina (Bos d 4),  $\beta$ -laktoglobulina (Bos d 5), albumina surowicza bydlęca (Bos d 6), immunoglobulina bydlęca]. U około 80% pacjentów z alergią na białko mleka krowiego reakcja alergiczna związana jest z uczuleniem na  $\alpha$ -laktoalbuminę. Objawy kliniczne charakteryzują się dużą różnorodnością i mogą przybierać rozmaite postaci kliniczne: żołądkowo-jelitową, skórą, związaną z układem oddechowym lub narządem słuchu. W wieku rozwojowym obraz kliniczny alergii pokarmowej może się zmieniać. Anatomiczne i czynnościowe dojrzewanie narządów i układów będących miejscem reakcji alergicznej sprzyja ustąpieniu objawów u części chorych. U innych może dochodzić do zmiany obrazu klinicznego i wystąpienia nowych objawów alergii.

Pokarm	Małe dzieci [%]	Dorośli [%]
Mleko	2,5	0,3
Jaja	1,3	0,2
Orzeszki ziemne	0,8	0,6
Orzechy	0,2	0,5
Ryby	0,1	0,4
Skorupiaki	0,1	2,0
Ogółem	6,0	3,7

Tab. 1. Częstość występowania alergii na wybrane produkty pokarmowe u dzieci i dorosłych<sup>(3)</sup>

Chandra i wsp. stwierdzili, że u 48% dzieci z alergią na białko mleka krowiego mechanizm patogenetyczny nadwrażliwości związany był z reakcją IgE-zależną (typ I według klasyfikacji Gella i Coombsa)<sup>(4)</sup>. Reakcja ta pojawia się w ciągu kilku minut do 4–6 godzin po spożyciu pokarmu. Najcięższą, zagrażającą życiu formą reakcji IgE-zależnej jest **wstrząs anafilaktyczny**. Istnieje kilka definicji wstrząsu, będących próbą jak najlepszego sprecyzowania zagadnienia (tab. 2)<sup>(5–11)</sup>.

Objawy anafilaksji zależą od zajętego narządu, a rozpoznanie ustalane jest na podstawie objawów klinicznych. W celu poprawy wykrywalności Grupa Robocza ds. Anafilaksji EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) przygotowała oparte na danych naukowych wytyczne odnośnie do rozpoznawania, oceny ryzyka i leczenia chorych, u których wystąpiła lub występuje anafilaksja (tab. 3)<sup>(12)</sup>.

U osoby predysponowanej anafilaksja może się rozwinąć przy nieobecności zmian skórnych lub niewydolności krążenia<sup>(13)</sup>. Właśnie taka prezentacja jest najczęstsza w śmiertelnych przypadkach choroby. Objawy ze strony skóry są nieobecne nawet w 10–20% reakcji anafilaktycznych, co bywa przyczyną zbyt późnego rozpoznania<sup>(5)</sup>.

Najczęstszą przyczyną anafilaksji (85% przypadków w populacji pediatrycznej) jest żywność. U najmłodszych dzieci do anafilaksji dochodzi zazwyczaj po spożyciu białka mleka krowiego i/lub jaja kurzego, u starszych – po zjedzeniu orzechów arachidowych. Objawy kliniczne rozwijają się w ciągu 30 minut. Drugą co do częstości przyczyną anafilaksji są użądlenia owadów (głównie os i pszczoł) – tu objawy kliniczne pojawiają się w ciągu 15 minut. Najszybciej rozwijający się wstrząs anafilaktyczny (do 5 minut) występuje po podaży leków, przede wszystkim antybiotyków  $\beta$ -laktamowych i leków blokujących połączenie nerwowo-mięśniowe<sup>(6)</sup>.

Anafilaksja związana z pokarmem to najczęstsza przyczyna zgonu z powodu ostrej reakcji alergicznej u dzieci<sup>(14)</sup>. Zarazem jednak znaczna część natychmiastowych

Towarzystwo	Definicja
WAO (2011 r.)	Poważna, zagrażająca życiu, systemowa lub uogólniona reakcja nadwrażliwości
EAACI (2013 r.)	Ciężka, zagrażająca życiu, systemowa lub uogólniona reakcja nadwrażliwości
AAAAI/ACAAI (2010 r.)	Ostra, zagrażająca życiu reakcja alergiczna o różnych mechanizmach i prezentacjach klinicznych oraz różnej ciężkości, prowadząca do nagłego uwolnienia mediatorów z mastocytów i bazofili
ASCIA (2016 r.)	Każda choroba o ciężkim początku przebiegająca z typowymi zmianami skórnymi (pokrzywka alergiczna, obrzęk naczynioruchowy, rumień/zaczerwienienie) oraz niewydolnością oddechową i/lub niewydolnością krążenia, i/lub długo trwającymi ciężkimi objawami z przewodu pokarmowego Hipotensja lub skurcz oskrzeli, lub obrzęk górnych dróg oddechowych o nagłym przebiegu, gdy wystąpienie anafilaksji jest bardzo prawdopodobne, nawet jeśli nie występują typowe zmiany skórne
NIAID (2006 r.)	Poważna reakcja alergiczna, w której udział biorą co najmniej dwa układy (np. skóra, układ oddechowy i/lub układ pokarmowy). Może przebiegać bardzo gwałtownie, a objawy mogą być bardzo ciężkie czy nawet zagrażać życiu
WHO (2019 r.)	Ciężka, zagrażająca życiu, systemowa reakcja nadwrażliwości, która charakteryzuje się nagłym początkiem objawów i potencjalnie śmiertelną niewydolnością oddechową, niewydolnością krążeniową oraz najczęściej (choć nie zawsze) zmianami obejmującymi skórę i błony śluzowe

Tab. 2. Definicje anafilaksji według WAO (World Allergy Organization), EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), AAAAI/ACAAI (American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology), ASCIA (Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy), NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) i WHO (World Health Organization). Opracowanie własne

<b>Anafilaksja jest bardzo prawdopodobna, gdy spełnione jest którekolwiek z poniższych kryteriów:</b>
Ostry początek choroby (kilka minut do kilku godzin) z zajęciem skóry i/lub błon śluzowych (np. uogólniona pokrzywka, świąd, napadowe zaczerwienienie, obrzęk warg/języka/języczka) oraz $\geq 1$ z następujących objawów:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• upośledzenie czynności układu oddechowego (np. duszność, świszczący oddech/skurcz oskrzeli, stridor, zmniejszenie szczytowego przepływu wydechowego, hipoksemia)</li> <li>• obniżenie ciśnienia tętniczego lub towarzyszące objawy wskazujące na dysfunkcję narządu końcowego (np. hipotensja, omdlenie, mimowolne oddanie moczu i/lub stolca)</li> </ul>
$\geq 2$ z następujących objawów, które pojawiają się krótko (od kilku minut do kilku godzin) po ekspozycji na prawdopodobny alergen u danego pacjenta:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zajęcie skóry i/lub błon śluzowych (np. uogólniona pokrzywka, świąd z zaczerwienieniem, obrzęk warg/języka/języczka)</li> <li>• upośledzenie czynności układu oddechowego (np. duszność, świszczący oddech/skurcz oskrzeli, stridor, zmniejszenie szczytowego przepływu wydechowego, hipoksemia)</li> <li>• obniżenie ciśnienia tętniczego lub towarzyszące mu objawy (np. hipotensja, omdlenie, mimowolne oddanie moczu i/lub stolca)</li> <li>• utrzymujące się objawy ze strony układu pokarmowego (np. skurczowy ból brzucha, wymioty)</li> </ul>
Obniżenie ciśnienia tętniczego po ekspozycji na znany alergen u danego chorego (występujące w ciągu kilku minut do kilku godzin):
<ul style="list-style-type: none"> <li>• niemowlęta i dzieci – niskie ciśnienie skurczowe (swoiste dla wieku) lub jego spadek o <math>&gt;30\%</math></li> <li>• dorośli – ciśnienie skurczowe <math>&lt;90</math> mm Hg lub jego spadek <math>&gt;30\%</math> w stosunku do ciśnienia wyjściowego</li> </ul>

Tab. 3. Kryteria rozpoznania anafilaksji

epizodów nadwrażliwości może mieć łagodny, samoograniczający się charakter i ustępować bez farmakoterapii<sup>(15)</sup>. Nieprzewidywalność przebiegu reakcji anafilaktycznej jest uzasadnieniem konieczności natychmiastowej pomocy i wdrożenia odpowiedniego leczenia.

Istnieją różne skale służące do oceny ciężkości anafilaksji<sup>(16–18)</sup>, ale żadna z nich nie była walidowana w badaniach populacyjnych. Analizowano wiele czynników mogących predysponować do ciężkiego przebiegu reakcji alergicznej. Wiadomo, że zwiększone ryzyko występuje u chorych z alergią na orzeszki ziemne i orzechy drzew<sup>(19)</sup>.

## OPIS PRZYPADKU

Trzymiesięczne niemowlę płci żeńskiej – urodzone z ciąży IV, porodu III, cięciem cesarskim z powodu braku postępu porodu, z masą ciała 3410 g, ocenione na 10 punktów w skali Apgar – zostało przyjęte do pediatrycznego oddziału ratunkowego z powodu osłabienia, świszczącego oddechu, uogólnionej pokrzywki z obrzękiem twarzy i szyi oraz sinicy obwodowej. Wywiad rodzinny i osobniczy obciążony w kierunku alergii.

Objawy pod postacią rozlanych zmian skórnych o typie bąbli pokrzywkowych na rumieniowym podłożu pojawiły się po około 20 minutach od pierwszego podania mleka modyfikowanego (wcześniej dziecko karmiono mlekiem matki). Przy przyjęciu niemowlę było w stanie ogólnym ciężkim, wiotkie, z ograniczonym kontaktem. Saturacja oscylowała w granicach 97–98%, częstość skurczów serca wynosiła 119–160/min. W badaniu przedmiotowym stwierdzono bąble pokrzywkowe na skórze całego ciała, sinicę obwodową, obrzęk twarzy i szyi, a osłuchowo – świsty nad polami płucnymi.

W szpitalnym oddziale ratunkowym zastosowano tlenoterapię bierną przez maskę tlenową prostą o przepływie 8 l/min. Założono dojsięc dożylny, przez które podano 10 mg prednizolonu w bolusie oraz wlew kroplowy 5-procentowej glukozy i 0,9-procentowego NaCl (2:1). Przygotowano adrenalinę w standardowej dawce (0,01 mg/kg m.c.), której podanie odroczone. Natychmiast po włączeniu leczenia zaczęła ustępować obrzęk twarzy i szyi, a powłoki skórne się

zaróżowiły. Po kolejnych kilku minutach zmniejszyło się nasilenie zmian skórnych. Podłączono wlew ciągły prednizolonu w pompie, kontynuowano uzupełnianie łożyska naczyniowego wlewami kroplowymi przez drugie włączenie obwodowe oraz podano klemastynę dożylnie (w dawce 0,5 mg). W celu przyspieszenia perystaltyki i wypróżnienia podano czopek glicerynowy.

W badaniach laboratoryjnych wykonanych przy przyjęciu nie stwierdzono odchyżeń w zakresie morfologii krwi (leukocyty 11,5 tys., limfocyty 67%, neutrofile 19%). Wykładniki stanu zapalnego były niskie (białko C-reaktywne 0,1 mg/dl), parametry funkcji nerek (kreatynina 0,2 mg/dl, mocznik 11 mg/dl) i wątroby (aminotransferaza alaninowa 30 U/l, aminotransferaza asparaginianowa 54 U/l) – prawidłowe, podobnie jak stężenie elektrolitów ( $K^+$  5,9 mmol/l,  $Na^+$  140 mmol/l).

W 3. dobie hospitalizacji u niemowlęcia pojawiły się gorączka (38,5°C) i zmiany osłuchowe nad polami płucnymi pod postacią rzężeń grubobańkowych. Ze względu na początkowy stan kliniczny diagnostykę poszerzono o badanie radiologiczne klatki piersiowej, w którym stwierdzono zagęszczenia miąższowe. Do leczenia włączono ceftriakson. Na podstawie całości obrazu klinicznego u dziecka rozpoznano reakcję anafilaktyczną po spożyciu białka mleka krowiego oraz zapalenie płuc. Nasilenie odpowiedzi alergicznej mogło być związane z rozwijającym się zakażeniem.

Dziecko wypisano do domu w 14. dobie hospitalizacji z zaleceniem stosowania diety bezmlecznej (preparat aminokwasowy) i kontynuowania leczenia preparatem antyhistaminowym. Wystawiono receptę na adrenalinę w ampułkostrzykawkę i poinstruowano matkę dziecka, jak podawać lek. Po 2 miesiącach od rozpoznania wstrząsu anafilaktycznego diagnostykę w kierunku alergii pokarmowej uzupełniono o badanie stężenia immunoglobulin E (IgE) swoistych metodą immunoblot. Stwierdzono podwyższone stężenie przeciwciał IgE swoistych dla alergenów białka mleka krowiego ( $\alpha$ -laktoalbumina – klasa 2.,  $\beta$ -laktoglobulina – klasa 2., kazeina – klasa 2.). Zalecono kontynuację diety eliminacyjnej z wykluczeniem produktów zawierających białko mleka krowiego.

## OMÓWIENIE

Według opublikowanych danych epidemiologicznych alergii pokarmowa odpowiada za 30–50% wszystkich przypadków anafilaksji<sup>(20)</sup>. U dzieci najczęstszą przyczyną anafilaksji związanej z pokarmem są alergeny białka mleka krowiego, orzeszków arachidowych, jaja kurzego, orzechów drzew i ziaren<sup>(21)</sup>. Objawy natychmiastowe mogą wystąpić w każdym wieku, również u dzieci, które wcześniej tolerowały dany pokarm. Spektrum objawów jest bardzo szerokie. U niemowląt anafilaksja może manifestować się wyłącznie nagłym zblednięciem i utratą napięcia mięśniowego<sup>(22)</sup>. W zaprezentowanym przypadku objawy anafilaksji wystąpiły po podaży preparatu mleka modyfikowanego u dziecka z atopowym zapaleniem skóry (AZS). Nie udowodniono, aby ciężki przebieg anafilaksji związany był z AZS<sup>(23)</sup>. Znane są natomiast czynniki, które ułatwiają i przyspieszają rozwój reakcji anafilaktycznych, czyli kofaktory. Do najczęściej wymienianych należą: wysiłek fizyczny, alkohol, niesteroidowe leki przeciwzapalne, menstruacja czy – tak jak w przedstawionym przypadku – infekcja.

Interpretacja wielu objawów anafilaksji u dzieci jest trudniejsza niż u dorosłych, dodatkowo badanie podmiotowe dziecka opiera się głównie na informacjach podawanych przez rodziców. Wśród objawów anafilaksji dominują objawy skórne. W badaniu opublikowanym w 2012 roku, obejmującym kohortę 2012 pacjentów z anafilaksją, objawy skórne występowały u 84% osób, a kolejne były objawy z układu krążenia (72%) i układu oddechowego (68%)<sup>(24)</sup>. Model regresji wykazał silny wpływ wieku na objawy oddechowe i krążeniowe – te pierwsze występowały częściej u dzieci, a u dorosłych dominowały te drugie. W zaprezentowanym przypadku dominujące były zmiany skórne o charakterze pokrzywki. Pojawiły się również objawy z układu oddechowego pod postacią świstów.

Rozpoczęcie odpowiedniej farmakoterapii po rozpoznaniu epizodu anafilaksji ma kluczowe znaczenie dla życia chorego. Złotym standardem pozostaje adrenalina podawana domięśniowo w przednioboczną część uda<sup>(7)</sup>. Nie ma bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania adrenaliny u pacjenta ze wstrząsem anafilaktycznym, a korzyść wynikająca z podania właściwej dawki przewyższa możliwe działania niepożądane. Lekami drugiego wyboru są preparaty antyhistaminowe (antagoniści receptora H<sub>1</sub>), tlenoterapia, płyny infuzyjne, β<sub>2</sub>-mimetyki wziewne, adrenalina w nebulizacji<sup>(8)</sup>. W przedstawionym przypadku – z uwagi na ustępowanie zmian skórnych i oddechowych podczas pobytu w szpitalnym oddziale ratunkowym – nie podano dziecku adrenaliny. Zastosowano tlenoterapię, płynoterapię i glikokortykosteroidy (GKS) systemowo.

Istnieje wiele kontrowersji dotyczących stosowania GKS w ostrym okresie anafilaksji, przy czym pozagenomowe mechanizmy ich działania przeciwzapalnego, o których wiadomo coraz więcej, podważają dotychczasowy paradygmat późnego początku działania GKS<sup>(9)</sup>. Skuteczność tych leków w stanach nagłych opiera się na zmniejszeniu syntezy i/lub

uwalniania różnych mediatorów zapalenia, co przekłada się na zahamowanie zmian naczyniowych, takich jak rozszerzanie i zwiększanie przepuszczalności – odpowiedzialnych za główne objawy wstrząsu, destabilizację parametrów życiowych i uszkodzenia wielonarządowe<sup>(10)</sup>. Wszystkie algorytmy terapeutyczne zalecają podanie GKS w stanie nagłym zależnym od reakcji anafilaktycznej w celu zahamowania wygórowanej, patologicznej odpowiedzi alergicznej i redukcji ryzyka wystąpienia objawów późnych. W badaniach molekularnych wykazano, że kontakt GKS z błoną komórkową aktywnej krwinki immunokompetentnej (limfocytu, mastocytu, bazofila, eozynofila) skutkuje uruchomieniem różnych mechanizmów błonowych i układów wewnątrzkomórkowych, które skracają drogę i czas do uzyskania efektu działania leków, powodując rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli<sup>(11)</sup>. Efekty mechanizmu pozagenomowego zależą od dawki GKS – powinna ona odpowiadać 5–10 mg prednizolonu na 1 kg masy ciała (dawka standardowa 1 mg/kg m.c.)<sup>(25)</sup>.

## WNIOSKI

Pleiotropizm działania GKS przekłada się na szeroki zakres efektów leczniczych, których nie pozwalają osiągnąć inne grupy leków stosowanych w medycynie. Ugruntowuje to pozycję GKS w terapii stanów nagłych związanych ze wstrząsem anafilaktycznym.

### Konflikt interesów

*Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

### Piśmiennictwo

1. Kaczmarski M, Wasilewska J, Jarocka-Cyrta E et al.: Food allergy in children and adolescents. Polish statement. Part II – Diagnostics and treatment. *Stand Med Pediatr* 2011; 9: 31–56.
2. Kaczmarski M, Wasilewska J, Jarocka-Cyrta E et al.: Polish statement on food allergy in children and adolescents. *Post Dermatol Alergol* 2011; 28: 331–367.
3. Sampson HA: Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 805–819; quiz 820.
4. Chandra RK, Gill B, Kumari S: Food allergy and atopic disease: pathogenesis, diagnosis, prediction of high risk, and prevention. *Ann Allergy* 1993; 71: 495–502; quiz 502–504.
5. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M et al.: World Allergy Organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J* 2020; 13: 100472.
6. LoVerde D, Iweala OI, Eginli A et al.: Anaphylaxis. *Chest* 2018; 153: 528–543.
7. Ring J, Klimek L, Worm M: Adrenaline in the acute treatment of anaphylaxis. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 528–534.
8. Ring J, Beyer K, Biedermann T et al.: Guideline (S2k) on acute therapy and management of anaphylaxis: 2021 update. *Allergo J Int* 2021; 30: 1–25.
9. Grzanka A, Jarząb J: [Nongenomic effects of glucocorticoids, an important mechanism of inhaled glucocorticoids action in asthma]. *Pneumonol Alergol Pol* 2009; 77: 453–459.

10. Volbeda M, Wetterslev J, Gluud C et al.: Glucocorticosteroids for sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2015; 41: 1220–1234.
11. Wanner A, Horwath G, Brieva JL et al.: Nongenomic actions of glucocorticosteroids on the airway vasculature in asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 235–238.
12. Muraro A, Roberts G, Worm M et al.; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group: Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014; 69: 1026–1045.
13. Greenberger PA, Rotskoff BD, Lifshultz B: Fatal anaphylaxis: postmortem findings and associated comorbid diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 252–257.
14. Pouessel G, Beaudouin E, Tanno LK et al.; Allergy Vigilance Network\*: Food-related anaphylaxis fatalities: analysis of the Allergy Vigilance Network\* database. *Allergy* 2019; 74: 1193–1196.
15. Chong KW, Ruiz-Garcia M, Patel N et al.: Reaction phenotypes in IgE-mediated food allergy and anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020; 124: 473–478.
16. Mueller HL: Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J Asthma Res* 1966; 3: 331–333.
17. Ring J, Messmer K: Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977; 1: 466–469.
18. Sampson HA: Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics* 2003; 111: 1601–1608.
19. Vander Leek TK, Liu AH, Stefanski K et al.: The natural history of peanut allergy in young children and its association with serum peanut-specific IgE. *J Pediatr* 2000; 137: 749–755.
20. Motosue MS, Bellolio MF, Van Houten HK et al.: National trends in emergency department visits and hospitalizations for food-induced anaphylaxis in US children. *Pediatr Allergy Immunol* 2018; 29: 538–544.
21. Kruszewski J, Błażowski Ł, Grzelewska-Rzymowska I et al.: Anafilaksja. Stanowisko Panelu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. *Medycyna Praktyczna, Warszawa–Kraków* 2009.
22. Błażowski Ł, Kurzawa R: Alergia na białka mleka krowiego – teoria i praktyka. Część I. *Obraz kliniczny i zasady rozpoznawania. Stand Med Pediatr* 2017; 14: 695–703.
23. Worm M, Francuzik W, Renaudin JM et al.: Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: an analysis of data from the European Anaphylaxis Registry. *Allergy* 2018; 73: 1322–1330.
24. Worm M, Edenharter G, Ruëff F et al.: Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy* 2012; 67: 691–698.
25. Panaszek B: [New look on the use of glucocorticosteroids in emergency]. *Alergia* 2021; (2): 4–7.