

Anafülaksiajuhud TÜ Kliinikumi lastekliinikus aastatel 2005–2014

Maire Vasar^{1,2}, Anneli Larionova^{1,2}, Kaja Julge^{1,2}, Mari Kivivare², Tiia Voor^{1,2}

Uuringu eesmärk. Anafülaksia on raske, potentsiaalselt eluohtlik süsteemne ülitundlikkusreaktsioon, mis nõuab kiiret ja täpset diagnoosi ning viivitamatut ravi. Uuringu eesmärk oli analüüsida TÜ Kliinikumi lastekliinikus aastatel 2005–2014 diagnoositud anafülaksia haigusjuhte, leida sagedasemad anafülaksia põhjused ning hinnata viimase viie aasta muutuste dünaamikat võrreldes eelneva viie aastaga.

Uuringu valim ja meetodika. Retrospektiivses uuringus analüüsiti 508 kuni 18aastase patsiendi RHK-10 diagnoosikoodidega T 78.0 (anafülaktiline šokk kahjulikust toidureaktsioonist), T78.1 (mujal klassifitseerimata muud kahjulikud toidureaktsioonid), T78.2 (täpsustamata anafülaktiline šokk), T78.3 (angioneurootiline turse) ja T63.4 (mürgise putuka hammustus või nõelamine) haigusjuhte. Haiguslugude ja ambulatoorsete kaartide läbitöötamisel moodustati uuringurühm 93 patsiendist, kes täitsid vähemalt kaht põhilist anafülaksia põhikriteeriumi: süsteemse ülitundlikkusreaktsiooni algus oli äge ning haigussümptomid esinesid vähemalt kahes elundisüsteemis (nahal ja/või limaskestadel ning hingamis- ja/või kardiovaskulaarses süsteemis).

Tulemused. Anafülaksiat esines oluliselt sagedamini poistel (poisid/tüdrukud = 2,9; $p < 0,0001$). Sagedamini tekkis anafülaksiat toiduainete (58%) ja mesilase või herilase nõelamise suhtes (26%). Toiduallergeenidest põhjustatud anafülaksiat oli oluliselt enam alla 6aastastel lastel (30 lapsel 42-st ehk 71%-l) võrreldes 6–12 a vanustega (8 lapsel 19-st ehk 42%-l) ja üle 12aastastega (14 lapsel 30-st ehk 47%-l) ($p < 0,04$). Kolmandikul lastest põhjustasid toiduanafülaksiat kala ja kalatooted ning 28%-l pähklid. Toidust põhjustatud anafülaksiaga laste hulgas oli dermatiiti 28 lapsel 54-st (51,9%) ja muul põhjusel tekkinud anafülaksiaga laste hulgas ühel lapsel 39-st (2,6%) (šansside suhe (OR) 41; 95% usaldusvahemik (uv) 5,2–320, $p < 0,0001$). Ägeda reaktsiooni ravis ordineeriti intramuskulaarset adrenaliini ainult viiendikule patsientidest. Kuigi anafülaksiajuhud on viimasel viiel aastal kahekordistunud (30 vs. 63), ei ole eeltäidetud süstlas (pen-süstlis) adrenaliini väljakirjutamine suurenenud (18 last 30-st (60%) vs. 38 last 63-st (60%), $p = 1,0$).

Järeldused. Anafülaksiaga patsientide arv on viimasel viiel aastal kahekordistunud. Sage-damini esineb anafülaksiat poistel ja levinuim vallandav tegur on toit. Toidust tingitud anafülaksiast on eelkõige ohustatud atoopilise dermatiidiga lapsed. Nii nagu paljudes riikides on adrenaliin kui anafülaksia esmavalikuravim alakasutatud ka meil. Oluline on nii meditsiinipersonali kui ka patsientide ja lapsevanemate anafülaksiaalane koostöö.

Anafülaksia on raske, potentsiaalselt eluohtlik süsteemne ülitundlikkusreaktsioon (1–3). Mõiste kasutusele võtmise au kuulub Prantsuse füsioloogile Charles Robert Richet'le, kes 1902. aastal kirjeldas anafülaksiat ning sai selle eest 1913. aastal Nobeli preemia (4). Generaliseerunud ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedus suureneb. Enamik neist on õnneks kerged ning fataalseid juhte on harva.

Euroopa uuringutest selgub, et haigestumus anafülaksiasse on 1,5–7,9 esmasjuhtu 100 000 inimaasta kohta (5). Populatsiooniuurin-gute põhjal on anafülaksia levimus 0,3% (95% uv 0,1–0,5), suremusmäär aga väike – alla 0,001% (5). Ühendkuningriigis suurenes anafülaksia tõttu hospitaliseerimiste arv ajavahemikul 1992–2012 kuus korda (6). Kanadas on adrenaliini välja kirjutatud juba 1%-le rahvastikust, sh 5%-le 12–17 kuu

Eesti Arst 2016; 95(6):373–381

Saabunud toimetusse: 30.11.2015
Avaldamiseks vastu võetud: 16.03.2016
Avaldatud internetis: 22.06.2016

¹ TÜ kliinilise meditsiini instituudi lastekliinik,
² TÜ Kliinikumi lastekliinik

Kirjavahetajaautor: Maire Vasar
maire.vasar@kliinikum.ee

Võtmesõnad: anafülaksia, lapsed, riskitegurid, toidust põhjustatud anafülaksia, adrenaliin

vanustest poistest (7). Samas arvatakse, et olemasolev statistika ei peegelda tegelikku esinemissagedust ning anafülaksia on aladiagnoositud, sest kõiki süsteemseid ülitundlikkusreaktsioone ei registreerita anafülaksiana. Aladiagnoosimist mõjutavad ka ebatäpsed ja tegelikkusele mittevastavad anafülaksiakoodid rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni 10. versioonis (RHK-10). Täpsemad andmed anafülaksia esinemissageduse kohta Eesti lastel puuduvad.

TÖÖ EESMÄRGID

Uuringu eesmärk oli analüüsida TÜ Kliinikumi lastekliinikus aastatel 2005–2014 diagnoositud anafülaksiajuhte, leida anafülaksia sagedasemad põhjused ning hinnata viimase viie aasta muutuste dünaamikat võrreldes eelnenud viisaastakuga.

UURINGU VALIM JA METOODIKA

Uuringu andmed koguti tagasivaatavalt TÜ Kliinikumi lastekliiniku (TÜK LK) 2005.–2014. aasta haiguslugudest, ambulatoorsetelt kaartidelt ja elektroonilistest haiguslugudest. Analüüsiti kuni 18 aasta vanuste laste RHK-10 diagnoosikoodidega T78.0 (anafülaktiline šokk kahjulikust toidureaktsioonist), T78.1 (mujal klassifitseerimata muud kahjulikud toidureaktsioonid), T78.2 (täpsustamata anafülaktiline šokk) haigusjuhte. Peale nende anafülaksia-diagnooside analüüsiti diagnoosikoodiga T78.3 (angioneurootiline turse) ja T63.4 (mürgise putuka hammustus või nõelamine)

haigusjuhte eeldusel, et järsku tekkinud allergilise reaktsiooni korral ei olnud seda, eriti mesilase ja herilase nõelamise korral, anafülaksiana kodeeritud.

Kõigi 508 patsiendi ülalloetletud diagnoosikoodiga haigusjuhtude (vt joonis 1) analüüsimisel moodustus uuringurühm 93 patsiendist, kes täitsid vähemalt kaht põhilist anafülaksiakriteeriumi: süsteemse ülitundlikkusreaktsiooni algus oli äge ning haigussümptomid esinesid vähemalt kahes elundisüsteemis (naha ja/või limaskestade ja hingamis- ja/või kardiovaskulaarses süsteemis). Anafülaksiakahtlus jäi 14-l algselt anafülaksia ja 3-l angioödeemi diagnoosiga lapsel. Kuna ebapiisavate algandmete põhjal ei olnud võimalik anafülaktilist reaktsiooni kinnitada, jäid need 17 last uuringugrupist välja.

Uuritavad jagunesid diagnoosimiskohtade alusel kahte gruppi:

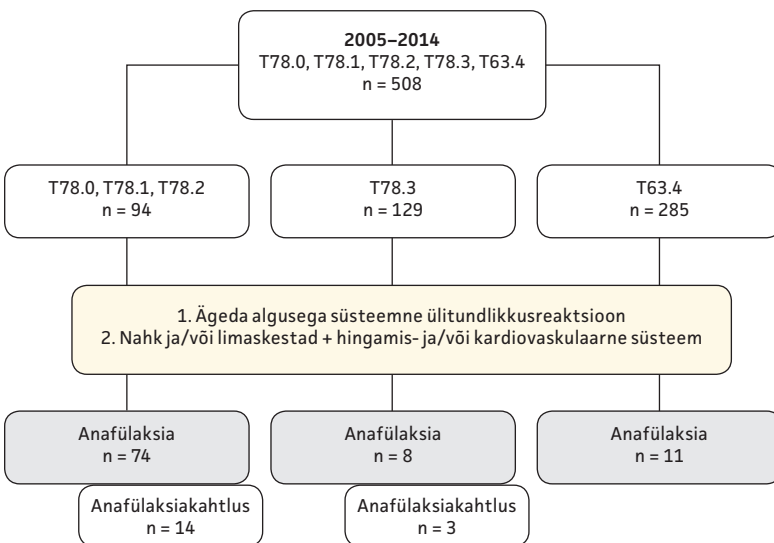
- 1) anafülaktilise reaktsiooni tõttu TÜK LK erakorralisse vastuvõttu pöördunud või lastekliinikusse hospitaliseeritud lapsed ning
- 2) anamneesi põhjal allergoloogi vastuvõtul diagnoositud anafülaksia. Üldjuhul oli ülitundlikkusreaktsioon olnud kulult kergem, seda oli ravitud kodus või arstiabi vajati väljaspool TÜK LKd. Kui Tartus haiglaravil viibinud patsienti konsulteeris allergoloog, siis käsitleti seda hospitaliseeritud juhuna.

STATISTILINE ANALÜÜS

Andmete töötlemiseks kasutati andmetöötlusprogrammi SAS 9.1 ja R 2.15.2. Tunnustevaheliste seoste leidmiseks kasutati hiirruut-testi või Fischeri testi (kui oodatavad sagedused < 5). Olulisuse nivooks valiti 0,05. Oluliste seoste leidmisel erinevatel põhjustel tekkinud anafülaksiajuhtude ja teatud tunnuste (sugu, vanus, kaasuv allergiahaigus) vahel arvutati välja šansside suhe (OR) koos 95% usaldusvahemikuga (95% uv).

TULEMUSED

Viimase kümne aasta jooksul on 93-st anafülaksiaga lapsest pöördunud ägeda reaktsiooni tõttu lastekliinikusse 25 last (27%), kellest 15 (16%) vajab haiglaravi. 20 (80%) lapsel tekkis äge allergiline reaktsioon esimest korda elus. Korduv reaktsioon toidule esines 4 patsiendil, kes varem haiglasse ei olnud pöördunud, ja herilase nõela-



Joonis 1. Uuringu valimi moodustamine 508 patsiendi haiguslugude põhjal aastatel 2005–2014.

misele 1 patsiendil, kes esimese reaktsiooni ajal vajab haiglaravi, kuid mitte käesolevas uuringus vaadeldud aastatel. Seega on kümne aasta jooksul olnud lastekliinikus ravil 25 patsienti. Enamikul (73%) oli anafülaksia diagnoositud allergoloogi konsultatsioonil anamneesi põhjal. Neil patsientidel oli ülitundlikkusreaktsioon enamasti kergel, seda oli ravitud kodus või nad said abi

väljaspool Tartu lastekliinikut kas kiirabilt (16%) või mõnes teises raviasutuses (7%). Viimasel viiel aastal on võrreldes eelneva viie aastaga anafülaksiaga patsientide arv kahekordistunud (vt tabel 1). Suurenenud on nii haiglaravi vajanud (3 last 30-st vs. 12 last 63-st) kui ka allergoloogi diagnoositud anafülaksiaga patsientide arv (23 last 30-st vs. 45 last 63st).

Tabel 1. Anafülaksiaga patsientide üldiseloostus aastatel 2005–2014 võrreldes perioodidega 2005–2009 ja 2010–2014

	2005–2009 n (%)	2010–2014 n (%)	2005–2014 n (%)
Patsientide üldarv	30 (32,3)	63 (67,7)*	93 (100)
Sugu			
Poisid : tüdrukud	26 : 4*	43 : 20*	69 : 24*
Suhtarv	6,5	2,15	2,9
Vanus aastates			
Keskmine vanus (SD)	8,5 (3,4)	7,5 (5,8)	7,8 (7,7)
Mediaanvanus (IQR)	8,5 (4,1–12,8)	5,42 (2,75–12,75)	6,35 (3–12,9)
Vanusevahemik (a)	1,5–16	0,08–17,5	0,08–17,5
TÜK LKs ravitud patsiendid			
Erakorraline vastuvõtt	4 (13,3)	6 (9,5)	10 (11,0)
Haiglaravi	3 (10,0)	12 (19,1)	15 (16,0)
Allergoloogi diagnoositud	23 (76,7)	45 (71,4)	68 (73,0)
Esmasreaktsioon	19 (63,0)	42 (67,0)	61 (66,0)
Korduv reaktsioon	11 (37,0)	21 (33,0)	32 (34,0)
Lapse atoopia anamnees			
Allergiahaigus	17/29 (58,6)	46/63 (73,0)	63/92 (67,7)
Mitu allergiahaigust	9/29 (31,0)	30/63 (47,6)	39/92 (42,4)
Astma	8/29 (27,6)	27/63 (42,9)	35/92 (38,0)
Allergiline nohu	12/29 (41,4)	24/63 (38,1)	36/92 (39,0)
Atoopiline dermatiit	8/29 (27,6)	21/63 (33,0)	29/92 (31,5)
Anafülaksia põhjused			
Toit	13 (43,3)	41 (65,0)	54 (58,0)
Kiletiivalised	13 (43,3)**	11 (17,5)	24 (26,0)
Füüsiline koormus	2 (6,8)	2 (3,2)	4 (4,3)
Ravimid	0 (0,0)	2 (3,2)	2 (2,0)
AIR	1 (3,3)	3 (4,8)	4 (4,3)
Idiopaatiline	1 (3,3)	4 (6,3)	5 (5,4)
Trüptaasialüüs tehtud	0 (0,0)	15 (23,8)	15 (16,0)
Adrenaliin anafülaksia ravis	6 (20,0)	11 (17,5) + 3 inhalatsioonravi	17 (18,3)
Adrenaliin eeltäidetud süstlas			
TÜK LK vt/haiglaravi	0/7 (0,0)	8/18 (44,0)	8/25 (32,0)
Allergoloog	18/23 (78)	30/45 (67,0)	48/68 (71,0)***
Kokku	18/30 (60)	38/63 (60,0)	56/93 (60,0)

TÜK LK – TÜ Kliinikumi lastekliinik, AIR – allergeenimmuunravi, vt (vastuvõtt) – konsultatsioon TÜ Kliinikumi lastekliinikus

* p < 0,0001; ** p < 0,05; *** p = 0,0015, võrreldes erinevatel ajaperioodidel TÜ Kliinikumi lastekliinikus konsultatsiooni ja haiglaravi vajanud patsientide arvu

Patsientide üldandmed

Analüüsiga hõlmatud 93 anafülaksiaga patsiendi üldandmed on esitatud tabelis 1. Patsientide keskmine vanus (ja selle standardhälve (SD)) oli ülitundlikkusreaktsiooni ajal 7,8 (7,7) ning mediaanvanus 6,35 (IQR 3–12,9) aastat. Hospitaliseeritud ja lastekliiniku erakorralises vastuvõtus ravitud laste keskmine vanus (ja selle SD) olid vastavalt 5,6 (6,1) ja 7,9 (4,3) aastat. Allergoloogi vastuvõtul anafülaksia diagnoosi saanud laste keskmine vanus ja selle SD oli 8,4 (5,5) aastat.

Anafülaksia esines oluliselt sagedamini poistel, keda oli 69 (74%) (poisid/tüdrukud = 2,9; $p < 0,0001$). Poisid olid ülekaalus nii aastatel 2005–2009 kui ka 2010–2014 – vastavalt 87% (poisid/tüdrukud = 6,5; $p < 0,0001$) ja 68% (poisid/tüdrukud = 2,15; $p = 0,0001$). Oluliselt rohkem oli poisse vanuserühmades 0–6 ja 6–12 aastat, poiste ja tüdrukute suhtarv oli vastavalt 2,8 ($p < 0,0001$) ja 5,3 ($p < 0,0001$). 12aastastel ja vanematel patsientidel ei olnud poiste ja tüdrukute suhtarv (2,0; $p = 1,0$) statistiliselt oluline.

Allergia

Allergiahaigus (astma ja/või allergiline riniit ja/või pollinoos ja/või atoopiline dermatiit) esines kaasuvana 63 patsiendil (67,7%). Astmat esines 35-l (55,6%), sesoonset või aastaringset allergilist riniiti 36-l (57%) ja atoopilist dermatiiti (AD) 29 (46%) lapsel. Kaks või enam allergiahaigust esines neist 42,4%-l. Ligi poolte patsientide (49,5%) haiguslugudes ja ambulatoorsetes kaartides puudusid sissekanded lähisugulaste allergiahaiguste kohta, mistõttu neid andmeid ei olnud võimalik analüüsida.

Anafülaksia sümptomid

Anafülaksia esmassümptomiteks olid 91%-l patsientidest nahanähud (punetus, sügelus, nõgeslööve) ja angioödeem. Respiratoorseid (köhatamine/kõha, kurgu sügelemine, hingamisraskus, striidor, bronhiobstruktsioon) ja seedetraktisümptomeid (iiveldus, kõhuvalu, oksendamine) kirjeldati vastavalt 82%-l ja 22%-l patsientidest. Vererõhu langust või kaasuvaid sümptomeid (hüpotoonia, süngoop) esines ainult 6%-l lastest. Üks 8kuune patsient viibis raske üldseisundi tõttu algul lasteintensiivravi osakonnas. Reaktsiooni tekkeajaga, kestust, raskust ega toimumiskohta ei olnud puudulike algandmete tõttu tagantjärele võimalik analüüsida.

Anafülaktilise reaktsiooni vallandajad

Nagu näha tabelis 2, oli uuritud lastel kõige sagedamini anafülaksia toiduainete (58%) ning mesilaste või herilaste nõelamise suhtes (26%). Füüsiline koormus põhjustas anafülaksia neljal lapsel, neist ühel kutsus üldreaktsiooni esile toit koos füüsilise koormusega. Ravimitest põhjustatud süsteemne reaktsioon tekkis kahel lapsel: 16aastane noormees vajab haiglaravi aspiriinist tekkinud anafülaksia tõttu ja 5aastasel tüdrukul tekkis keemiaravist (metotreksaat, L-asparaginaas ja doksorubiitsiivesinikkloriid) anafülaksia haiglas ravil olles. Neljal lapsel tekkis anafülaksia subkutaanses allergenimmuunravist (AIR). Viiel lapsel anafülaksia põhjus reaktsiooni ajal ei selgunud, kuid hilisemad uuringud näitasid, et kahel neist oli pähkiallergia.

Laste keskmine vanus (ja selle SD) oli toidu, kiletiiivaliste, füüsilise koormuse, ravimite või AIRi põhjustatud anafülaksia ajal vastavalt 6,5 (5,7), 8,9 (5,0), 14,3 (2,0), 10,5 (7,8), 10,2 (2,2) aastat. Idiopaatilise anafülaksiaga patsientide keskmine vanus oli 9,8 (6,4) aastat.

Toiduallergeenidest põhjustatud anafülaksia esines oluliselt enam 0–6aastastel kui vanematel lastel (vt tabel 2). Alla 6 aasta vanustel lastel oli oluliselt suurem šans just toiduallergeenidest põhjustatud anafülaksiaks võrreldes teiste anafülaksia põhjustega (30 last 52-st (58%) vs. 12 last 39-st (31%); OR 3,1; 95% uv 1,3–7,4; $p = 0,01$). Võrreldes kõige noorema vanuserühmaga oli üle 12aastaste laste šans toiduanafülaksiaks 2,9 korda väiksem (14 last 30-st (47%) vs. 30 last 42-st (71%); OR = 2,9; 95% uv 1,1–7,6; $p = 0,0336$). Kolmandikul lastest põhjustasid toidust tekkinud anafülaksia kala, krevetid, kalamari või muud kalatooted. Pähkliid tekitasid üldreaktsiooni 28%-l ja piim 15%-l toiduanafülaksiaga lastest. Enamik (96%) toidust põhjustatud anafülaksiaga patsientidest oli positiivsete nahatorketestide ja/või vereseerumi allergeenispetsiifiliste IgE-antikehade sisalduse alusel sensibiliseerunud inhaleeritavate ja/või toiduallergeenide suhtes. Uuringust selgus, et ADga lastel oli võrreldes dermatiiti mittepõdevate lastega oluliselt suurem šans toiduanafülaksiaks. Toidust põhjustatud anafülaksiaga laste hulgas oli dermatiiti 28 lapsel 54-st (51,9%) ja muul põhjusel tekkinud anafülaksiaga laste hulgas oli dermatiit ühel lapsel 39-st

(2,6%) (OR 41; 95% uv 5,2–320; $p < 0,0001$). Astmaga patsientidel oli võrreldes astmata patsientidega 2 korda (24 last 54-st (44,4%) vs. 11 last 39-st (28,2%); OR 2,0; 95% uv 0,8–4,9; $p = 0,11$) ja toidu või inhaleeritavate allergeenide suhtes sensibiliseerunud lastel võrreldes sensibiliseerimata lastega 4,1 korda (52 last 54-st (96,3%) vs. 32 last 37-st (86,5%); OR 4,1; 95% uv 0,7–22; $p = 0,11$) suurem šanss toiduanafülaksiaks.

Generaliseerunud reaktsioon mesilase-mürgile esines sagedamini kui herilasemür-

gile (vastavalt 13 vs. 7 juhtu 24-st). Kahe lapse anamneesis oli nii mesilase kui ka herilase põhjustatud anafülaksia ning kahe lapse vanemad ja ka lapsed ise ei teadnud, millise putuka nõelamisest reaktsioon oli tekkinud. Putukamürgist põhjustatud anafülaksiat diagnoositi oluliselt sagedamini aastatel 2005–2009 kui aastatel 2010–2014 (13 last 30-st (43%) vs. 11 last 63-st (17%); $p < 0,05$). Võrreldes tüdrukutega oli poistel 1,4 korda suurem šanss, et anafülaksia on põhjustatud putukamürgist (19 poissi 24-st

Tabel 2. Anafülaksia põhjused vanuserühmiti ja kogu uuritava grupil (kahel toiduanafülaksiaga lapsel ei olnud algandmetes kirjas lapse reaktsiooniaegset vanust)

	Vanus 0–6 aastat, n (%)	Vanus 6–12 aastat, n (%)	Vanus üle 12 aasta, n (%)	Kogu rühm, n (%)
Patsiendid	42/91 (46,0)*	19/91 (21,0)	30/91 (33,0)	93
Poisid : tüdrukud	31 : 11	16 : 3	20 : 10	69 : 24
Suhtarv	2,8*	5,8*	2,0	2,9
Toit	30 (71,0)**	8 (42,0)	14 (47,0)	54 (58,0)
kalad, krevetid (ühe lapse vanus teadmata)	9	1	6	17
pähklid (ühe lapse vanus teadmata)	6	4	2	13
piim, piimasegu	7	0	0	7
puuviljad (kiivi, õun)	4	0	0	4
kommid	2	0	0	2
tatar	0	0	2	2
hernes	0	0	1	1
muna	1	0	0	1
meega pannkook kiirsöögikohas	0	1	0	1
kakaojook	0	0	1	1
jäätis	0	0	1	1
piim ja kala	0	1	0	1
kala ja pähklid	0	0	1	1
pähklid ja õun	0	1	0	1
pähklid ja hernes	1	0	0	1
Kiletiivalised	9 (21,0)	6 (32,0)	9 (30,0)	24 (26,0)
mesilane	3	4	6	13
herilane, vapsik	3	2	2	7
mesilane ja herilane	1	0	1	2
täpsustamata	2	0	0	2
Füüsiline koormus	0	1	3	4 (4,3)
+ toit	0	0	1	1
AIR	0	4	0	4 (4,3)
Ravimid	1	0	1	2 (2,0)
aspiriin			1	1
keemiaravi (metotreksaat, L-asparaginaas, doksorubiitsiin-vesinikkloriid)	1	0	0	1
idiopaatiline ravi	2 (5,0)	0	3 (10,0)	5 (5,4)

* $p = 0,0005$, võrreldes 6–12aastased; ** $p = 0,04$, võrreldes alla 6aastaseid lapsi vanemate eagruppidega

(79,2%) vs. 50 tüdrukut 69-st (72,5%); OR 1,4; 95% uv 0,5–4,4; $p = 0,5$). Putukamürgist põhjustatud anafülaksia tekkeks oli oluliselt suurem võimalus allergiahaiguseta lastel võrreldes allergiahaigusega lastega (58 last 69-st (84,1%) vs. 7 last 24-st (29,2%); OR 12,8; 95% uv 4,3–38; $p < 0,0001$) ja astmata lastel võrreldes astmahaigetega (32 last 69-st (46,4%) vs. 3 last 24-st (12,5%); OR 6,1; 95% uv 1,7–22; $p = 0,0032$).

Allergiahaiguse ja ADga patsientidel ei olnud ravimite ega füüsilisest koormusest indutseeritud anafülaksia tekke võimalus suurem. Samas olid 4 patsiendist, kelle anafülaksia oli põhjustatud füüsilisest koormusest, kolm ja 2 patsiendist, kelle anafülaksia oli põhjustatud ravimite, üks sensibiliseerunud ühe või mitme allergeeni suhtes.

Erakorralises vastuvõtus raviti 10 last ja hospitaliseeriti 15 last, neist vastavalt 6 ja 14 last saadeti täiendavateks uuringuteks allergoloogi juurde. Anafülaksiat esile kutsunud teguri väljaselgitamiseks tehtud allergoloogiliste uuringutega selgus ja/või kinnitati piimaallergia 8 patsiendil 8-st (100%), pähkliallergia 13 lapsel 16-st (81%) ja kalaallergia 15 patsiendil 19-st (79%). Mesilase ja herilase nõelamisest tekkis anafülaksia 24 lapsel. 19-l neist tehti allergoloogilised uuringud ning 18-l oli vereseerumi IgE antikehade sisaldus suurenenud mesilase ja/või herilase mürgi suhtes.

Trüptaas

Aastatel 2005–2009 ei määratud vereseerumi trüptaasisisaldust ühelgi anafülaksiaga patsiendil, viimasel viiel aastal tehti seda aga 27%-l haiglaravil, 30%-l erakorralises ja 12%-l allergoloogi vastuvõtul olnud patsiendist. Seerumi trüptaasisisaldus oli suurenenud viiel ning normikohane üheksal patsiendil. Ühel patsiendil oli anafülaktilise reaktsiooni aegne vereseerumi trüptaasisisaldus referentsväärtuse kohane, ent hiljem määratud baasväärtus oli oluliselt väiksem.

Anafülaksia ravi

Anafülaktilise reaktsiooni ravi oli 79 (85%) patsiendil dokumenteeritud. Anti-histamiinset ravi sai 67 (85%), süsteemset kortikosteroidi 62 (79%), intramuskulaarset adrenaliini 16 (20%), bronhilõõgastit 12 (15%) ja inhaleeritavat adrenaliini 3 (4%) last. Tabelis 1 esitatud andmetest nähtub, et anafülaksia kordusriski tõttu kirjutati

60%-le patsientidest välja intramuskulaarseks manustamiseks adrenaliini ampullis või eeltäidetud süstlas. Viimasel viiel aastal ei ole adrenaliini ordineerimine eelnenud viisaastakuga võrreldes suurenenud (38 last 63-st (60%) vs. 18 last 30-st (60%), $p = 1,0$).

ARUTELU

Kahe viie aastase pikkuse perioodi võrdlusest selgus, et anafülaksiaga patsientide arv on kahekordistunud. Sellist trendi on kirjeldatud kogu maailmas (6–8). Üheks sagenemise põhjuseks võib pidada lastearstide teadlikkuse suurenemist rasket allergilisest ülitundlikkusreaktsioonist, mistõttu diagnoositakse anafülaksiat sagedamini kui varem. Nagu kirjanduseski (9–11) toodud, esines ka meie uuritud anafülaksiat sagedamini just poeglastel ja kõigis vanuserühmades. Kirjandusandmetel esineb füüsilisest koormusest ja putukamürgist põhjustatud anafülaksiat ülekaalukalt sagedamini meessoost patsientidel (11). Seda kinnitab ka meie uuring.

Meie uuringu põhjal põhjustasid anafülaksiat kõige sagedamini toiduallergeenid. Lapseeas ongi kõige sagedasemaks vallandavaks teguriks toiduained, täiskasvanutel aga kiletiivaliste pisted ja ravimid (5, 11–15). Toit oli anafülaksia põhjusena esikohal ka kõigi vanuserühmade TÜK LKs ravitud ja konsulteeritud lastel ning oluliselt sagedamini 0–6aastastel. Maa- ja muud pähkliid on anafülaksia peamine põhjus USAs (16), Inglismaal (17), Austraalias (9, 18) ja Belgias (15), lehmapiim Iisraelis (10), Iraanis (19) ja Türgis (11) ning kala ja mereannid Itaalias (12) ja Austraalias (20). Uuringutevahelisi erinevusi võib seletada uuringu valimi ning uuritavate toitumisharjumuste ja pärilike tegurite erinevusega. Sarnaselt kirjandusandmetega esines ka meie uuritavatel kõige sagedamini anafülaksiat kahe põhilise toiduallergeeni – kala ja pähkliite – suhtes. Nendele toiduallergeenidele tekkis reaktsioone igas vanuses, ka väikelastel. Piim põhjustas süsteemset reaktsiooni aga ainult väikelastel.

Anafülaktilist reaktsiooni, mis oli põhjustatud putukamürgist, enamasti mesilase nõelamisest, esines meie uuritud neljandikul ning kõigis vanuserühmades. Neid oli küll rohkem kui muudes uuringutes (10, 12, 15, 19) täheldatud, ent vähem kui Türgi lastel (11). Mesilase või herilase nõelamise korral muretsevad lapsevanemad üldiselt

rohkem, pöörduvad kiiremini arsti poole ning anafülaktiline reaktsiooni kulgeb kiiremini, mistõttu on putukapistest tingitud reaktsioone lihtsam diagnoosida. Sarnaselt Novembre jt uuringuga (12) esines kiletiivalise anafülaksia ka meie uuringus lastel, kes ei põdenud astmat ega ADd. Seevastu leidis Jennings kaasautoritega liri koolilapsi hõlmanud uuringus (21), et kiletiivaliste nõelamisel tekkis kerge süsteemne reaktsioon oluliselt sagedamini neil õpilastel, kes põdesid ekseemi ja allergilist riniiti, ning et astmahaigetel lastel oli reaktsioon raske. Meie uuringus esines mesilase või herilase põhjustatud anafülaksia oluliselt sagedamini aastatel 2005–2009 kui viimasel viiel aastal. Võimalik, et seda on mõjutanud meemesilaste arvukuse vähenemine põllumajandustegevuse hoogustumise ja haiguste sagenemise tagajärjel.

TÜK LK andmeid mujal maailmas sooritatud uuringutega (10, 11, 16, 19) võrreldes esines meil ravimite põhjustatud anafülaksia väga harva. Üheks põhjuseks võib olla see, et süsteemseid reaktsioone ravimitele ei kodeerita meil anafülaksiana, kuna RHKs puudub ravimist põhjustatud anafülaksia tarvis täpne kood. Käesolevas uuringus analüüsiti ainult TÜK LKs ravitud ja konsulteeritud patsientide haigusjuhte ning TÜ Kliinikumi teistes osakondades ravitud laste kohta anafülaksia andmeid ei uuritud. Ei ole teada ka andmeid narkoosiks kasutatavate anesteetikumide tekitatud ravimireaktsioonide kohta. Harva on anafülaksia põhjuseks subkutaanne AIR (10, 12, 22). Meil põhjustas subkutaanne immuunravi anafülaksia neljal poisil, neist kahel põhjustas seda kase õietolmu ekstrakt, ühel lapsel puude õietolmu segu ning ühel lapsel heintaimede õietolmu ekstrakt. Kolmel patsiendil tekkis reaktsioon ravi algfaasis ning ühel säilitusannuse manustamisel. Erinevalt kirjandusandmetest (10, 11, 16) ei esinenud meil ravimite ega subkutaanselt AIRist põhjustatud anafülaksia tüdrukutel sagedamini kui poistel.

Füüsilisest koormusest esile kutsutud anafülaksia on füüsilise allergia ainulaadne vorm, mida esineb kirjandusandmetel 5–15%-l anafülaksia episoodidest, sagedamini meessoost patsientidel ja vanematel lastel (23, 24). Selle poolest sarnanevad meie uuringu tulemused varem avaldatutega. Nii ravimid kui ka enne koormust söödud toiduained soodustavad anafülaksia süm-

tomite teket koormuse lõppstaadiumis. Ka meie töös uuritud neljast lapsest esines ühel toidust sõltuv koormusest indutseeritud anafülaksia makaronisalati söömise järel.

Idiopaatiline anafülaksia on välistamisdiagnoos (*diagnosis per exclusionem*) ja täpne sagedus pediaatrilises populatsioonis ei ole teada. Varem avaldatud lasteuuringutes (9, 10, 12, 16) on teadmata põhjusega anafülaksia 4–32%-l uuritutest. Meie analüüsitud aastatel ei leitud anafülaksia põhjust 5 lapsel 93-st, kusjuures 2-l neist vallandasid hiljem reaktsiooni ikkagi pätklid. See, et nii vähestel juhtudel jäi reaktsiooni vallandav tegur leidmata, näitab arstide head tööd põhjuse otsingul. Sõltumata põhjustajast on atoopia anafülaksia oluline riskitegur (10, 12, 16, 17, 23). Ka käesolevas uuringus oli märkimisväärselt suurem šanss toiduanaafülaksiaks ADga lastel, aga ka neil, kellel esines atoopiline sensibiliseerumine ja/või kaasuvad allergiahaigused. Sama kinnitavad teisedki avaldatud uuringud (10–12, 17).

Kirjandusandmetega (10–12, 15) sarnaselt olid meie uuringus kõige levinumad sümptomid naha- ja/või limaskestanhud ning hingamishäired. Vaid Hofferi jt uuringus (10) olid sageduselt teisel kohal südameveresoonkonna sümptomid. Meie analüüsitud juhtudel esines hüpotensiooni ainult 6%-l anafülaksiaga lastest. Andmete nii suur erinevus on tingitud uuringumetoodika erinevustest ja sümptomite dokumenteerimisest. Lastekliiniku analüüsitud haiguslugudeski (eriti aastatel 2005–2009) ei olnud kõigi patsientide vererõhuandmeid registreeritud. Puudusid ka sissekanded neuropsüühiliste sümptomite kohta. Orhani jt uuringus (11) täheldati aga neuropsüühilisi häireid pooltel anafülaksiaga lastest. Enamikus meie analüüsitud haiguslugudes ja ambulatoorsetel kaartidel puudusid sissekanded reaktsiooni tekkekiiruse, toimumiskoha, aja ja raskuse kohta, seetõttu jäid need andmed analüüsimata. Tuleb rõhutada, et haiguslugude sissekanded peaksid kajastama kõiki eespool loetletud näitajaid. Vajalike andmete dokumenteerimist lihtsustaks spetsiaalne anafülaksiaprotokoll.

Raske anafülaksia lõpeb surmaga 0,65–2%-l juhtudest (25, 26) – surmajuhte on aastas miljoni inimese kohta 1–3 (27). USAs analüüsiti 32 toidust tingitud letaalselt anafülaksiajuhtu aastatel 1994–1999 (13). Selgus, et letaalne reaktsioon oli 96%-l juhtudest tingitud raskest bronhospas-

mist, kusjuures anafülaksia vallandasid maa- (63%) või muud pähklid (31%). Kõik fataalsed toiduanafülaksiajuhud on tekkinud astmaga patsientidel (27, 28). Meie uuringus vaadeldud aastatel surmajuhud puudusid. Astmaga patsientidel ei olnud suurem šans toiduanafülaksiaks kui ADga või mõne muu allergiahaigusega patsientidel ning pähklite suhtes oli reaktsioone harvem kui USAs. Meie lastel oli toit küll ülekaalukalt anafülaksiat vallandavaks teguriks, ent reaktsioonid olid kulult leebemad.

Anafülaksia diagnoosimine põhineb kliinilistel sümptomitel. Abistava uuringuna saab kasutada nuumrakkude aktivatsioonil vabaneva bioloogiliselt aktiivse aine – trüptaasi – määramist vereseerumis. Trüptaasisalduse suurenemist seerumis on täheldatud just raske anafülaksia korral, samas ei välista referentsväärtusest väiksem sisaldus anafülaksiat (29). Toiduallergeenidest põhjustatud anafülaksia korral ei pruugi seerumi trüptaasisaldus suureneda, kuna toiduained imenduvad transmukooselt, reaktsioon toimub seedetraktis ning trüptaasi sekreteeritakse rohkem soolevalendikku kui vereringesse. Kuigi lastekliiniku allergialaboris määratakse seerumi trüptaasisaldust 2005. aastast peale, ei määratud seda aastatel 2005–2009 ühelgi anafülaksiaga patsiendil. Järgnenud viiel aastal määrati trüptaasi juba kolmandikul haiglas või erakorralise vastuvõtu osakonnas ravitud patsientidest.

Anafülaksiaga patsient vajab kiiret ravi. Kõigis anafülaksia ravijuhendites (1–3) on rõhutatud, et adrenaliini on vaja kohe manustada kõigile patsientidele, kellel on anafülaksianähud või kui kliinilised ilmingud viitavad anafülaksia kujunemisele. Ometi viitavad kirjandusandmed lihasesisese adrenaliini kui anafülaksia esmavalikuravimi alakasutusele paljudes riikides (3, 30). TÜK LK haigusjuhtude analüüs näitas, et lihasesisest adrenaliini kasutati ägeda reaktsiooni ravis ainult 18%-l patsientidest. Viimasel viiel aastal ei suurenenud ka eeltäidetud süstlas adrenaliini väljakirjutamine, kuigi anafülaksiaga patsientide arv oli kahekordistunud. Adrenaliini automaatsüstel on näidustatud kõigile neile patsientidele, kellel on olnud eelnev anafülaktiline reaktsioon toidule, füüsilisele koormusele, putukamürgile või teadmata vallandajale (1–3). Kindlasti peaks adrenaliini välja kirjutama ebastabiilse, mõõduka kuni raske astma ja toiduallergiaga patsientidele (1–3).

KOKKUVÕTE

Anafülaksia on eluohtlik süsteemne allergiline reaktsioon, mis nõuab kiiret ja täpset diagnoosi ning viivitamatut ravi. Anafülaksiaga patsientide arv on TÜ Kliinikumi lastekliiniku andmetel viimasel viiel aastal eelneva viie aastaga võrreldes kahekordistunud. Anafülaksiast olid ohustatud eelkõige poisid. Levinuim vallandav tegur oli toit ja kõige sagedamini esines reaktsioone kala ja pähklite suhes. Toidust tingitud anafülaksiat tuli sagedamini ette toiduallergeenide ja/või inhaleeritavate allergeenide suhtes sensibiliseerunud ja ADga lastel. Fataalseid juhte ei olnud.

Peab tõdema, et anafülaksia on praegu alaravitud. Arstid peaksid mõtlema anafülaktilise reaktsiooni võimalusele just atoopikutel, ADga ja toiduallergiaga lastel, teadma riskitegureid, ära tundma anafülaksia sümptomeid ning rakendama asjakohast ravi. Oluline on ka patsientide ja nende vanemate nõustamine: kuidas anafülaksiat ära tunda ning kuidas vältida vallandavaid tegureid ja kasutada adrenaliini eeltäidetud süstlas.

TÄNUVAALDUS

Autorid tänavad tulemuste statistilise analüüsi tegemise eest Pille Kooli (TÜ lastekliinik) ja Aleksander Maastikku keeleabi eest.

HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autorid kinnitavad, et neil puudub uuringuga seotud huvikonflikt.

SUMMARY

Anaphylaxis cases in Children's Clinic of Tartu University Hospital during the years 2005–2014

Maire Vasar^{1,2}, Anneli Larionova^{1,2}, Kaja Julge^{1,2}, Mari Kivivare², Tiia Voor^{1,2}

Background and aims. Anaphylaxis is a severe, life-threatening systemic hypersensitivity reaction which needs correct and prompt diagnosing and rapid treatment. Our aim was to assess the clinical features, causes, risk factors and 5-year trends of anaphylaxis cases among paediatric patients who were treated at the Children's Clinic of Tartu University Hospital during 2005–2014.

Methods. A retrospective medical chart review was performed of all anaphylaxis (ICD-10 codes T78.0 – T78.2), angioneurotic

¹ Department of Paediatrics, University of Tartu, Tartu, Estonia, ² Children's Clinic of Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to: Maire Vasar
maire.vasar@kliinikum.ee

Keywords: anaphylaxis, children, risk factors, food-induced anaphylaxis, adrenalin

oedema (T78.3) and insect sting (T63.4) cases. Out of all 508 patients, 93 met at least two clinical criteria of anaphylaxis: acute onset of systemic hypersensitivity reaction and involvement of the skin and mucosal tissue or both, as well as presence of respiratory symptoms.

Results. Anaphylaxis was significantly more frequent in boys (male/female = 2.9, $p < 0.0001$). Foods (58%) and hymenoptera venom sting (26%) were the most common causative agents in our study. Food anaphylaxis was significantly more frequent among the under 6-year-old age group (30 children of 42 (71%) vs. 8 children of 19 (42%) vs. 14 children of 30 (47%), $p = 0,04$). Food anaphylaxis was most often induced by fish and shrimps (35%), followed by nuts (28%). Children with atopic dermatitis were 41 times more likely (28 children of 54 (51,9%) vs. 1 child of 39 (2,6%), OR 41; 95% CI: 5,2–320), $p < 0,0001$) to develop food anaphylaxis compared to those who did not have atopic dermatitis. Although the number of patients with anaphylaxis doubled in the last five years (30 vs. 63, $p = 0.001$), there is no statistical difference in epinephrine usage (20 %) or in the prescribing of adrenalin auto-injectors (18 of 30 (60 %) vs. 38 of 63 (60%), $p = 1.0$).

Conclusions. The number of patients with anaphylaxis doubled during the second 5-year period. Anaphylaxis occurred most frequently in boys. Most of the reactions were due to food. Children with anaphylaxis had more often atopic dermatitis. Like in many other countries, adrenaline as the first-line treatment of anaphylaxis is under-used in Estonia. There is a clear need for continuing the education of medical staff as well as patients and parents concerning anaphylaxis.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69:1026–45.
2. Simons FER, Arduzzo LRF, Bilo MB, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2014;7:9.
3. Muraro A, Roberts G, Clark A, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European Academy of Allergology and Immunology. *Allergy* 2007;62:857–71.
4. Ben-Shoshan M, Clarke AE. Anaphylaxis: past, present and future. *Allergy* 2011;66:1–14.
5. Panesar SS, Javad S, De Silva D, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy* 2013;68:1353–61.
6. Turner PJ, Gowland MH, Sharma V et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: an analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992–2012. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:956–63.
7. Simons F, Peterson S, Black CD. Epinephrine dispensing patterns for an out-of-hospital population: a novel approach to studying the epidemiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:647–51.
8. Sheikh A, Alves B. Hospital admissions for acute anaphylaxis: time trend study. *BMJ* 2000;320:1441.
9. de Silva IL, Mehr SS, Tey D, Tang MLK. Paediatric anaphylaxis: a 5 year retrospective review. *Allergy* 2008;63:1071–6.
10. Hoffer V, Scheuerman O, Marcus N, et al. Anaphylaxis in Israel: experience with 92 hospitalized children. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;22:172–7.
11. Orhan F, Canitez Y, Bakirtas A, et al. Anaphylaxis in Turkish children: a multi-centre, retrospective, case study. *Clinical & Experimental Allergy* 2011;41:1767–76.
12. Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, et al. Anaphylaxis in children: clinical and allergologic features. *Pediatrics* 1998;101:8–16.
13. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:191–3.
14. Mehl A, Wahn U, Niggemann B. Anaphylactic reactions in children – a questionnaire based survey in Germany. *Allergy* 2005;60:1440–5.
15. De Swert LFA, Bullens D, Raes M, Dermaux AM. Anaphylaxis in referred pediatric patients: demographic and clinical features, triggers, and therapeutic approach. *Eur J Pediatr* 2008;167:1251–61.
16. Dibs SD, Baker MD. Anaphylaxis in children: a 5-year experience. *Pediatrics* 1997;99:E7.
17. Uguz A, Lack G, Pumphrey R, et al. Allergic reactions in the community: a questionnaire survey of members of the anaphylaxis campaign. *Clin Exp Allergy* 2005;35:746–50.
18. Boros CA, Kay D, Gold MS. Parent reported allergy and anaphylaxis in 4173 South Australian children. *J Paediatr Child Health* 2000;36:36–40.
19. Barzegar S, Rosita A, Pourpak Z, et al. Common causes of anaphylaxis in children. The first report of anaphylaxis registry in Iran. *WAO Journal* 2010;3:9–13.
20. Turner P, Ng I, Kemp A, Campbell D. Seafood allergy in children: a descriptive study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:494–501.
21. Jennings A, Duggan E, Perry IJ, Hourihane J. Epidemiology of allergic reactions to hymenoptera stings in Irish school children. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:1166–70.
22. Berstein DJ, Wanner M, Borish L. Immunotherapy Committee, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990–2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1129–36.
23. Pumphrey RS, Stanworth SJ. The clinical spectrum of anaphylaxis in northwest England. *Clin Exp Allergy* 1996;26:1364–70.
24. Mullins RJ. Anaphylaxis: risk factors for recurrence. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1033–40.
25. Brown A, Mckinnon D, Chu K. Emergency department anaphylaxis: a review of 142 patients in a single year. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:861–6.
26. Helbing A, Hurmi T, Mueller LR, Pichler WJ. Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940.000 inhabitants of the Swiss Canton Bern. *Clin Exp Allergy* 2004;34:285–90.
27. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1144–50.
28. Pumphrey R. Anaphylaxis: can we tell who is at risk of a fatal reaction? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:285–90.
29. Brown SG, Stone SF. Laboratory diagnosis of acute anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1660–2.
30. Gold MS, Sainsbury R. First aid anaphylaxis management in children who were prescribed an epinephrine autoinjector device (EpiPen). *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:171–6.