Αλλεργία στο νυγμό υμενοπτέρων. Κλινικές εικόνες, διάγνωση και θεραπεία

Σ. Ν. Βαρθολομαίος
Ειδικός Αλλεργιολόγος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ. Νεαρός άνδρας 29 ετών αναφέρει νυγμό υμενοπτέρου στον δεξί βραχίονα, δεν αναγνωρίζει το έντομο, έξω από την πόρτα του σπιτιού του. Λίγα λεπτά μετά νιώθει αρχίζει έντονο κνησμό στις παλάμες και στην μασχαλιαία χώρα, ο κνησμός σύντομα γενικεύεται σε όλο το σώμα και σε διάστημα περίπου 20 λεπτών εμφανίζεται γενικευμένο κνιδωτικό εξάνθημα, οίδημα σε χέρια και πόδια, νιώθει «σφίξιμο στον λαιμό», βραχνάδα στην φωνή και ζάλη. Μεταφέρεται σύντομα στο κοντινό Κέντρο Υγείας όπου αντιμετωπίζεται με ενδομυϊκή χορήγηση αδρεναλίνης , ενδοφλέβια χορήγηση φυσιολογικού ορού, αντιισταμινικά και κορτικοστεροειδή. Παραμένει για παρακολούθηση 2 ώρες και αναχωρεί χωρίς πρόβλημα με οδηγίες να επανέλθει άμεσα στο Κέντρο Υγείας, σε περίπτωση που στις επόμενες 24 ώρες εμφανιστούν ξανά αλλεργικά συμπτώματα.
Το περιστατικό που αναφέρθηκε είναι μία τυπική αναφυλακτική αντίδραση σε νυγμό υμενοπτέρου που έλαβε την ενδεικνυομένη αντιμετώπιση, το ερώτημα είναι, τι συστήνουμε στον ασθενή να κάνει μετά;
Η αλλεργία στο δηλητήριο των υμενοπτέρων δεν είναι σπάνια στην Μεσόγειο, λόγω του κλίματος και της αυξημένης έκθεσης των κατοίκων της περιοχής (γεωργικές και άλλες εργασίες στην ύπαιθρο, σπορ, χόμπι, μετακινήσεις κτλ).
Με την σωστή διαγνωστική προσέγγιση και θεραπεία οι πάσχοντες από αλλεργία σε νυγμό υμενοπτέρου μπορούν να έχουν μια καλή ποιότητα ζωής χωρίς τον φόβο επόμενης σοβαρής αναφυλακτικής αντίδρασης.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΥΜΕΝΟΠΤΕΡΩΝ

Τα υμενόπτερα αποτελούν μία ξεχωριστή τάξη μέσα στην ομοταξία των εντόμων. Η ομοταξία των εντόμων ανήκει στη συνομοταξία των αρθροπόδων.

Τα υμενόπτερα υποδιαιρούνται σε τρείς μεγάλες οικογένειες α) Apidae, β)Vespidae και γ) Formicidae.

Ιατρικό ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα παρακάτω[2,3]:

1.Η κοινή μέλισσα (Apis Mellifera εικόνα 1 α) ευθύνεται για ένα μεγάλο ποσοστό (40%) των αναφυλακτικών αντιδράσεων από νυγμό

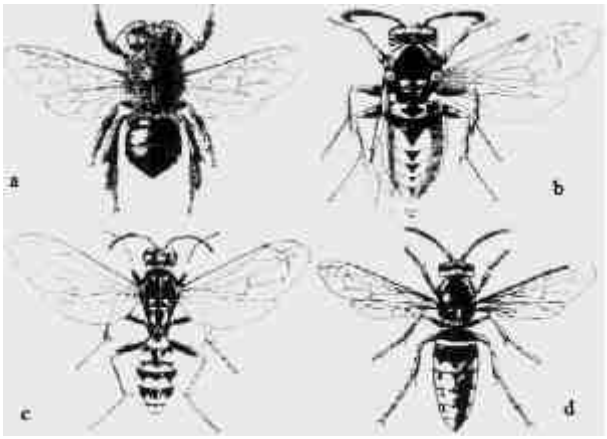
υμενοπτέρου.

2.Η μέλισσα βόμβος (Bumble bee) ευθύνεται σπάνια για αναφυλακτικές αντιδράσεις.

3. Οι σφήκες Vespula, Dolichovespula (Hornets εικόνα 1 d) είναι τρείς φορές μεγαλύτερες σε μέγεθος από την κοινή σφήκα, με χρώματα καφέ και κίτρινο, σπάνια ευθύνονται για αναφυλακτικές αντιδράσεις

4. Η κοινή σφήκα Vespa (Common wasp εικόνα 1 b), στην Κερκυραϊκή διάλεκτο κεντρίνα, ευθύνεται για τις περισσότερες αναφυλακτικές αντιδράσεις (περίπου 50%). Συχνά συγχέεται με ένα άλλο είδος του γένους Polistes (Paper wasp εικόνα 1 c) το οποίο έχει λεπτότερη μέση , ατρακτοειδές σχήμα σώματος και κατασκευάζει χάρτινες φωλιές πάνω σε δέντρα ή κάτω από στέγες.

5. Τα μυρμήγκια που έχουν ιατρικό ενδιαφέρον ανήκουν στα γένη Solenopsis (Fire ants) και Pogonomyrex (Harvester ants) δεν υπάρχουν στην Ευρώπη.



Εικόνα 1. *Τα κυριότερα υμενόπτερα της Ευρώπης*[2]

ΔΗΛΗΤΗΡΙΟ ΥΜΕΝΟΠΤΕΡΩΝ

Το αλλεργιογόνο που προκαλεί την αναφυλαξία μετά από τον νυγμό υμενοπτέρου είναι κάποιο από τα συστατικά του δηλητηρίου του. Το δηλητήριο των υμενοπτέρων αποτελεί μείγμα: α) ενζύμων, β) πεπτιδίων και γ) αμινών. Τα μείζονα αλλεργιογόνα του είναι κυρίως ένζυμα (Φωσφολιπάση Α2, Φωσφολιπάση Α1, Υαλουρονιδάση, όξινη φωσφατάση κτλ) και λίγα πεπτίδια (Μελιτίνη, Απαμίνη, Κινίνη κτλ).[3,4]

Το μείζον αλλεργιογόνο της μέλισσας είναι η Φωσφολιπάση Α2 και ανιχνεύεται ειδική IgE εναντίον της στο 90% των αλλεργικών στη μέλισσα ασθενών, ενώ στις σφήκες μείζονα αλλεργιογόνα είναι η Φωσφολιπάση Α1 και η Υαλουρονιδάση.

Εμφανίζεται σε μικρό ποσοστό αντιγονική διασταυρούμενη αντίδραση (antigen cross reactivity) μεταξύ του δηλητηρίου της μέλισσας και των σφηκών και αφορά την Υαλουρονιδάση[4]. Διασταυρούμενη αντίδραση είναι πιο συχνή μεταξύ των δηλητηρίων εντόμων του ιδίου γένους κυρίως μεταξύ των ειδών Vespula, Dolichovespula και Vespa ενώ είναι μικρότερη μεταξύ των Vespa και Polistes.[5]

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΙΚΟΝΕΣ ΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ ΣΤΟ ΔΗΛΗΤΗΡΙΟ ΥΜΕΝΟΠΤΕΡΩΝ

Η φυσιολογική αντίδραση του ανθρώπου σε νυγμό υμενοπτέρου είναι ερυθρότητα και οίδημα διαμέτρου 2-5cm, με έντονο πόνο στο σημείο του νυγμού. Συνήθως η αντίδραση αυτή υποχωρεί σε λίγες ώρες. Κάθε άλλη αντίδραση σε νυγμό υμενοπτέρων θεωρείται παθολογική.[2,3,4]

Υπάρχουν 3 είδη παθολογικών αντιδράσεων που προκαλούνται από νυγμό υμενοπτέρων

1.Μεγάλη τοπική αντίδραση
2.Αναφυλακτική αντίδραση
3.Ασυνήθεις αντιδράσεις – Τοξικές αντιδράσεις (πίνακας 1)

ΜΕΓΑΛΕΣ ΤΟΠΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ (LARGE LOCAL REACTIONS)

Όταν μετά τον νυγμό υμενοπτέρου παρουσιάζεται οίδημα, ερυθρότητα και πόνος σε μεγάλη έκταση γύρω από το σημείο νυγμού και τα συμπτώματα διαρκούν περισσότερο από 24 – 48 ώρες, η αντίδραση χαρακτηρίζεται ως Μεγάλη Τοπική Αντίδραση.[2,3,4]
Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει ακόμη γενικά αποδεκτός ορισμός της μεγάλης τοπικής αντίδρασης. Σύμφωνα με την τελευταία θέση ομοφωνίας της Ευρωπαϊκής Ακαδημίας Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας (2005) το οίδημα πρέπει να έχει διάμετρο μεγαλύτερη από 10 cm γύρω από το σημείο νυγμού, να διαρκεί πάνω από 24 ώρες και σπάνια μπορεί να εμφανιστούν φυσαλίδες[1,2].

Οι μεγάλες τοπικές αντιδράσεις μπορεί να είναι αρκετά ενοχλητικές για την φυσιολογική δραστηριότητα του ασθενούς, ιδιαίτερα αυτές που διαρκούν αρκετές ημέρες και αφορούν κάποιο άκρο ή το κεφάλι (ειδικά περικογχικά ή περιστοματικά). Σπάνια στις μεγάλες τοπικές αντιδράσεις πού αφορούν τα άκρα μπορεί να συνυπάρχει λεμφαγγειίτιδα και διόγκωση των σύστοιχων λεμφαδένων. Αναφορές για βακτηριδιακή μόλυνση στην περιοχή του νυγμού με ανάπτυξη αποστήματος δεν υπάρχουν και αυτό πιθανότατα οφείλεται στην βακτηριοστατική φύση του δηλητηρίου των υμενοπτέρων.[3,4]

Αναφορικά με τον μηχανισμό των μεγάλων τοπικών

Μεγάλες τοπικές αντιδράσεις	Οίδημα διαμέτρου > 10cm Διάρκεια > 24 ώρες
Αναφυλαξία	
1ου βαθμού	Κνίδωση, κνησμός, αδιαθεσία ανησυχία
2ου βαθμού	Εκτός από τα παραπάνω συμπτώματα και δύο από τα ακόλουθα: αγγειοοίδημα, σφίξιμο στο στήθος, ναυτία, έμετος ζάλη, διάρροια, κοιλιακό άλγος
3ου βαθμού	Εκτός από τα παραπάνω συμπτώματα και δύο από τα ακόλουθα: Δύσπνοια, συρίττοντες, εισπνευστικός συριγμός, δυσφαγία, βράγχος φωνής, αδυναμία, σύγχυση , αίσθημα θανάτου
4ου βαθμού	Εκτός από τα παραπάνω συμπτώματα και δύο από τα ακόλουθα: Πτώση αρτηριακής πιέσεως, απώλεια αισθήσεων, collapsus, απώλεια ούρων, κοπράνων, κυάνωση
Ασυνήθεις αντιδράσεις	Ορονοσία, αγγειίτιδα, σπειραματονεφρίτιδα, νεφρωσικό σύνδρομο, περιφερική νευρίτιδα, επιληψία, ημιπληγία, θρομβοπενία, αιμολυτική αναιμία, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη

Πίνακας 1 : Ταξινόμηση παθολογικών αντιδράσεων απο νυγμό υμενοπτέρων (Muller H.L. Insect Sting Allergy)[4]

αντιδράσεων υπάρχει διαφωνία εάν πρόκειται για μια όψιμη αντίδραση αμέσου τύπου μέσω IgE, όπως καταδεικνύεται από τις θετικές Δερματικές Δοκιμασίες και ειδικές IgE (RAST) κατά του δηλητηρίου που έχουν το 50-80% των ασθενών, ή για μια αντίδραση τύπου IV επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας (θετικό lymphocyte transformation test) ή για μια αντίδραση με άλλο μη ανοσολογικό μηχανισμό.

Συχνότητα των μεγάλων τοπικών αντιδράσεων από 2,6% έως 26,4% στους ενήλικες (Εξαρτάται από την έλλειψη ομοφωνίας ως προς τον ορισμό πριν το 2005), στα παιδιά 19% και στους μελισσοκόμους 38%

Προγνωστικά οι ασθενείς με μεγάλες τοπικές αντιδράσεις δεν έχουν αυξημένο κίνδυνο αναφυλαξίας σε επόμενο νυγμό υμενοπτέρου ανεξάρτητα εάν οι Δερματικές Δοκιμασίες τους είναι θετικές ή αρνητικές όπως αποδεικνύουν όλες οι νεότερες εργασίες.

ΑΝΑΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

Το κλινικό σύνδρομο της Συστηματικής Αναφυλαξίας είναι η πιο επείγουσα και δυνητικά η πιο σοβαρή εκδήλωση της αλλεργικής νόσου με γενικευμένα συμπτώματα από το δέρμα, το αναπνευστικό, το καρδιαγγειακό και το γαστρεντερικό. Η συστηματική αναφυλαξία μετά από νυγμό υμενοπτέρου αποτελεί μοντέλο μελέτης της αναφυλαξίας.

Εκδηλώνεται αιφνίδια και ταχύτατα συνήθως σε 2-30 λεπτά από τον νυγμό, αναφέρονται όμως και διφασικές αντιδράσεις 4-24 ώρες μετά την αρχική αντίδραση που αφορούν κυρίως το αναπνευστικό και το καρδιαγγειακό, με πρώιμη εμφάνιση συμπτωμάτων φαινομενική ύφεση και επανεμφάνιση συμπτωματολογίας και σπανιότερα πολύ καθυστερημένες αντιδράσεις (Very late reactions) έως 7 ήμερες μετά τον νυγμό (ελάχιστες αναφορές περιστατικών καλά τεκμηριωμένες με πρόκληση).
Τα κλινικά σημεία και συμπτώματα κατά συστήματα συνοψίζονται στον πίνακα 2

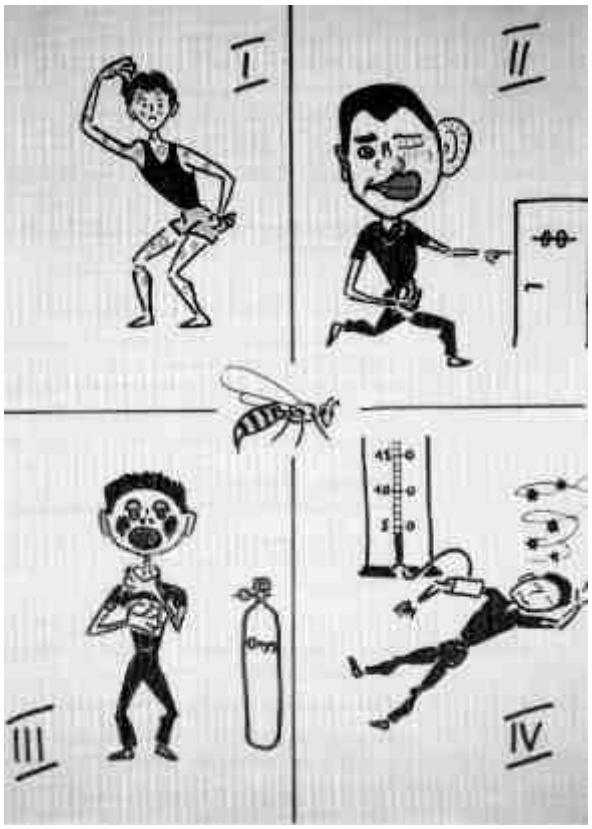
Το 1966 ο Müller εισήγαγε την παρακάτω ταξινόμηση της βαρύτητας της αναφυλαξίας από νυγμό υμενοπτέρου η οποία χρησιμοποιείται ευρέως και σήμερα.

Στάδιο I : Κνίδωση, κνησμός, ανησυχία, κακή διάθεση

Στάδιο II Οποιοδήποτε από τα παραπάνω συν δυο από : Αγγειοοίδημα, κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετος, διάρροια, σφίξιμο στο στήθος.

Στάδιο III Οποιοδήποτε από τα παραπάνω συν δυο ή περισσότερα από: Δύσπνοια, Συριγμός εκπνευστικός ή εισπνευστικός, Βράγχος φωνής, Δυσαρθρία, Δυσφαγία, Αδυναμία, Σύγχυση, Αίσθημα Επερχόμενου Θανάτου.

Στάδιο IV Οποιοδήποτε από τα παραπάνω συν δυο ή περισσότερα από: Πτώση Αρτηριακής Πίεσης, Απώλεια Αισθήσεων, Καταπληξία, Απώλεια Ούρων ή και κοπράνων, Κυάνωση. (Εικόνα 2)



Εικόνα 2 : Συμπτωματολογία συστηματικής αναφυλαξίας ανά στάδιο[4]

Η συχνότητα επιδημιολογικά ως προς τις αναφερόμενες (self reported) συστηματικές αντιδράσεις κυμαίνεται από 0,3% έως 7,5%. Μεταξύ των μελισσοκόμων από 14% έως 43% (τα υψηλά ποσοστά αφορούν κυρίως ερασιτέχνες μελισσοκόμους) και των παιδιών στις ΗΠΑ και Ευρώπη από 0,15%εως 0,30% (μελέτη από ερωτηματολόγια ασθενών).[1,2]

Η θνητότητα από νυγμό υμενοπτέρου είναι πολύ χαμηλή και κυμαίνεται από 0,03 έως 0,48 θανάτους ανά εκατομμύριο κατοίκων ανά έτος, πιθανότατα όμως είναι υποεκτιμημένη (σε Γερμανική μελέτη postmortem ασθενών που απεβίωσαν στην εξοχή, αιφνίδια και ανεξήγητα μεταξύ Μαΐου και Νοεμβρίου βρέθηκε στο 23% ειδική IgE Rast σε δηλητήριο υμενοπτέρων).[1,2,4]

Η αναφυλαξία από νυγμό υμενοπτέρου αποτελεί μία τυπική αντίδραση αμέσου υπερευαισθησίας τύπου I (κατά Coombs και Gell) μεσολαβούμενη από ειδικά IgE αντισώματα. Για να συμβεί IgE μεσολαβούμενη αντίδραση πρέπει το άτομο να έχει ευαισθητοποιηθεί, δηλαδή να έχει έρθει σε επαφή με το αντιγόνο, σε προηγούμενη έκθεση. Κατά την επανέκθεση στο αντιγόνο, υπάρχει μαζική απελευθέρωση χημικών μεσολαβητών και χημειοτακτικών ουσιών από τα κοκκία των σιτευτικών και των βασεοφίλων κυττάρων που προκαλείται από την γεφύρωση των ειδικών για το αντιγόνο μορίων IgE που βρίσκονται στην επιφάνεια του κυττάρου.[1,3,28]

Η σύζευξη των γειτονικών IgE ανοσοσφαιρινών, που βρίσκονται συνδεδεμένες στους υποδοχείς IgE υψηλής συγγένειας (FceRI) της μεμβράνης των μαστοκυττάρων και των βασεοφίλων, με το αλλεργιογόνο του δηλητηρίου, οδηγεί στην αποκοκκίωση τους με αποτέλεσμα την μαζική απελευθέρωση χημικών μεσολαβητών και χημειοτακτικών ουσιών στην κυκλοφορία.[1,3,28]

Οι κυριότεροι χημικοί μεσολαβητές που απελευθερώνονται είναι Ισταμίνη, Τρυπτάση, Χυμάση, Ηπαρίνη και Κυτταροκίνες επίσης έχουμε την παραγωγή προσταγλανδίνης D2 (PGD2), παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF), λευκοτριένης B4 (LTB4), θειοπετιδικών λευκοτριενίων LTC4, LTD4, LTE4 και παραγωγή NO (νιτρικού οξέως).[1,3,28]

Ισταμίνη: Η δράση της γίνεται μέσω των υποδοχέων Η1 και Η2. Στην δράση των Η1 υποδοχέων οφείλονται ο κνησμός, η ρινική καταρροή, η ταχυκαρδία και ο βρογχόσπασμος ενώ στην συνδυασμένη δράση Η1 και Η2 οφείλονται η κεφαλαλγία, η ερυθρότητα (flushing) και η υπόταση. Τα αυξημένα επίπεδα ισταμίνης σχετίζονται με την βαρύτητα και την επιμονή των συμπτωμάτων από το καρδιαγγειακό και το αναπνευστικό όμως δεν σχετίζονται με την κνίδωση.

Τρυπτάση: Τα αυξημένα επίπεδα της στο πλάσμα σχετίζονται με την κλινική βαρύτητα της αναφυλαξίας. Υπάρχει αποθηκευμένη μόνο στα κοκκία των σιτευτικών κυττάρων

NO: Η σύνδεση της ισταμίνης με τους υποδοχείς Η1 διεγείρει τα ενδοθηλιακά κύτταρα να μετατρέψουν το αμινοξύ L-αργινίνη σε νιτρικό οξύ (NO) το οποίο συμβάλει στην μείωση της φλεβικής επιστροφής και στην εκσεσημασμένη αγγειοδιαστολή που συμβαίνει στην συστηματική αναφυλαξία.

Οι μεταβολίτες του αραχιδονικού οξέως συμπεριλαμβάνουν παράγωγα της λιποοξυγενάσης και της κυκλοοξυγενάσης. Η λευκοτριένη B4 είναι χημειοτακτικός παράγοντας που παίζει ρόλο στην όψιμη φάση της αναφυλαξίας. Οι μεσολαβητές της φλεγμονής που παράγονται ενεργοποιούν τα συστήματα επαφής ή πρωτεασών (πήξη, ινωδόλυση, σύστημα κινίνης, καλλικρεΐνης) με αποτελέσματα δημιουργία πλασμίνης και ενεργοποίηση του συμπληρώματος και περαιτέρω επιδείνωση της κλινικής εικόνας.

Στην εικόνα 3 συνοψίζεται ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός

ΑΣΥΝΗΘΕΙΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ – ΤΟΞΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ

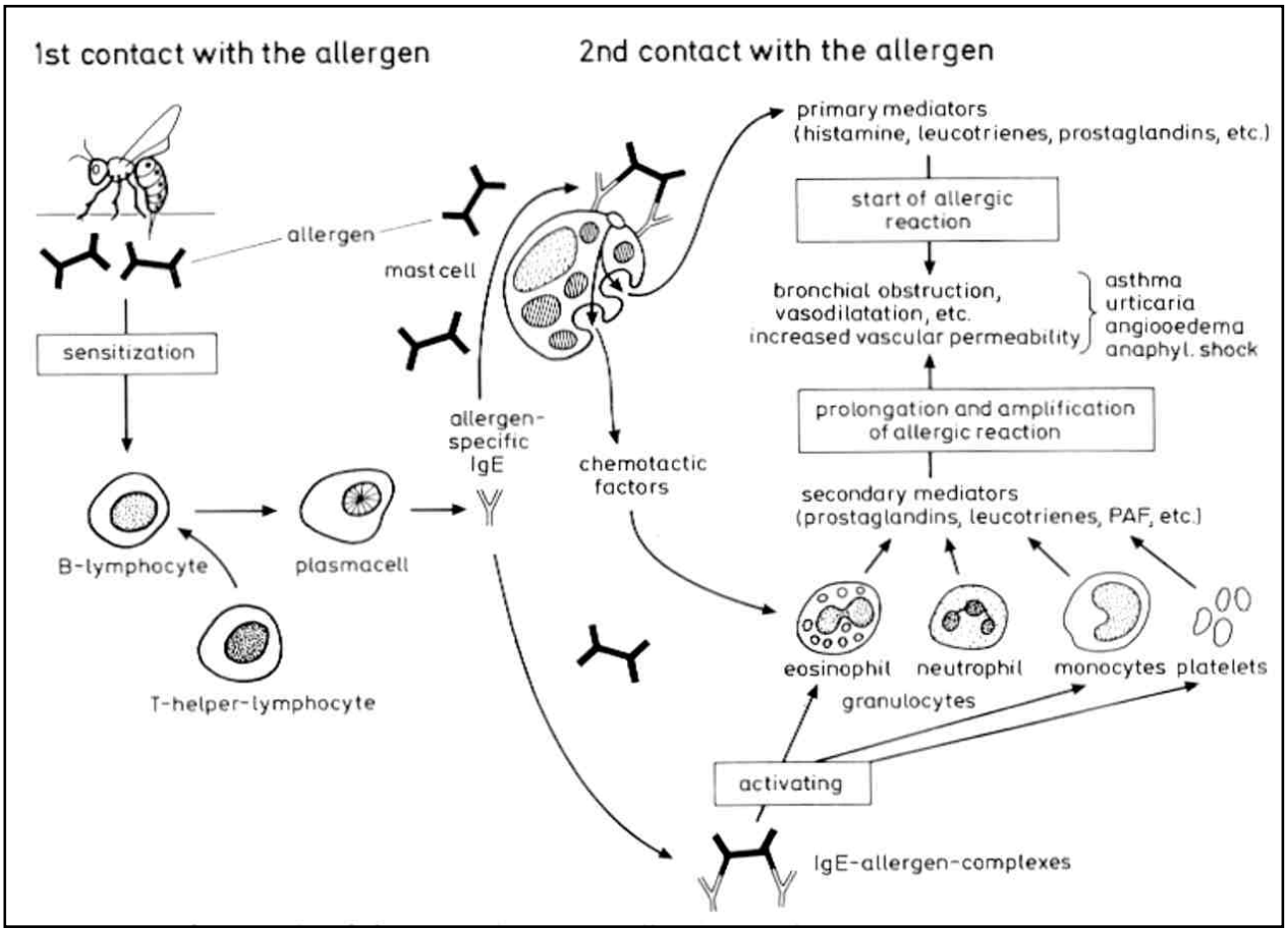
Ασυνήθεις αντιδράσεις

Ονομάζονται έτσι οι αντιδράσεις από όργανα ή

- **ΔΕΡΜΑ : Ερυθρότητα, Κνησμός, Αγγειοοίδημα, Κνίδωση, Εφίδρωση, Αίσθημα νυγμών**
- **ΟΦΘΑΛΜΟΙ : Κνησμός, Δακρύρροια, Περικογχικό οίδημα**
- **ΡΙΝΟΦΑΡΥΓΓΑΣ : Πταρμοί, Ρινική συμφόρηση, Αγγειοοίδημα (χειλέων, γλώσσας), Κνησμός (μύτη, υπερώα)**
- **ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ: Οίδημα λάρυγγα, Ξηρός βήχας, Δυσφωνία, Αίσθημα πνιγμονής, Ταχύπνοια, Δύσπνοια, Βρογχόσπασμος, Συρίττουσα αναπνοή, Συσφικτικό αίσθημα στο στήθος**
- **ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ : Υπόταση, Ταχυκαρδία, Στηθάγχη, Αρρυθμία, Έμφραγμα του μυοκαρδίου, Προσυγκοπτικά φαινόμενα, Πλήρης κυκλοφοριακή καταπληξία (Shock)**
- **ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ : Δυσφαγία, Κοιλιακά άλγη (Κολικοειδή), Ναυτία, Έμετος, Διάρροια**

ΑΛΛΑ : Συσπάσεις της μήτρας, Έπειξη προς ούρηση, Ακράτεια ούρων και/ή κοπράνων, Κεφαλαλγία, Ίλιγγος, Αίσθημα επερχόμενης καταστροφής, Γενικευμένοι τονικό-κλωνικοί σπασμοί

Πίνακας 2 : ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΑΦΥΛΑΞΙΑΣ ΚΑΤΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ



Εικόνα 3: 1η επαφή με το αλλεργιογόνο και ευαισθητοποίηση. 2η επαφή με το αλλεργιογόνο, αποκοκκίωση του μαστοκυττάρου, έκλυση των μεσολαβητών της αναφυλαξίας και έναρξη συμπτωμάτων [28]

συστήματα που συνήθως δεν εμπλέκονται στην κλασσική αντίδραση υπερευαισθησίας. Μπορούν να εμφανιστούν είτε μετά από κλασσική αντίδραση υπερευαισθησίας (τοπική ή συστηματική) είτε σαν μοναδική αντίδραση με άγνωστους συνήθως μηχανισμούς. Ο χρόνος εμφάνισης τους ποικίλει από ώρες μέχρι και ημέρες από τον νυγμό.[1,3,4,28]

1. Αντίδραση τύπου Ορονοσίας (Serum Sickness-like symptoms) – Αγγειίτιδα (Allergic Vasculitis) . Εμφανίζεται με πυρετό, αρθραλγίες, λεμφαδενοπάθεια, κνίδωση / αγγειοοίδημα και σπειραματονεφρίτιδα. Πιθανώς πρόκειται για τύπου ΙΙΙ αντίδραση υπερευαισθησίας, μέσω σχηματισμού ανοσοσυμπλεγμάτων, τα οποία αντιδρούν με την βασική μεμβράνη των μικρών αγγείων και ενεργοποιούν το σύστημα του συμπληρώματος με αποτέλεσμα την αγγειίτιδα. Ο ορολογικός έλεγχος στις περισσότερες περιπτώσεις δεν αποδεικνύει παρουσία ειδικών IgG αντισωμάτων για το δηλητήριο, κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα και μείωση των C2 και C4, η δε ποσότητα του δηλητηρίου που ενίεται με τον νυγμό υμενοπτέρου είναι μικρή (50-100μg) για να δικαιολογήσει την δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων.

   Για τους παραπάνω λόγους ο Lichtenstein υποθέτει ότι ο μηχανισμός που εμπλέκεται είναι όψιμη αντίδραση αμέσου τύπου μέσω IgE (IgE mediated late phase reaction).[1,3,4,28]
2. Αντιδράσεις από το νευρικό σύστημα. Πρόκειται για αντιδράσεις με διάφορους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς γνωστούς ή άγνωστους όπως Νευρίτιδα περιφερικού ή κεντρικού νεύρου που ακολουθεί μετά από μεγάλη τοπική αντίδραση πιθανώς λόγω της πίεσης που ασκείται από το οίδημα. Πολυνευρίτιδα τύπου Guillain-Barre με άγνωστο μηχανισμό, Εγκεφαλίτιδα, Παροδικά Εγκεφαλικά Επεισόδια, Εγκεφαλικό Έμφρακτο και Εξωπυραμιδικά Σύνδρομα όλα τα παραπάνω με άγνωστους μηχανισμούς.[1,3,4,28]
3. Αντιδράσεις από τους νεφρούς. Όπως Σπειραματονεφρίτιδα και Νεφρωσικό Σύνδρομο.[1,3,4,28]
4. Αιματολογικές αντιδράσεις. Όπως Θρομβοπενική Πορφύρα και Διαταραχές Πήξης.[1,3,4,28]

Τοξικές αντιδράσεις

Το δηλητήριο των υμενοπτέρων περιέχει ουσίες με αγγειοκινητική δράση και με πολλές φαρμακολογικές δράσεις έναντι των λείων μυϊκών ινών και των νεύρων.

Σε πολλαπλούς νυγμούς (>50 σύμφωνα με τον Müller) έχουμε συμπτώματα από τοξική και φαρμακολογική δράση αυτών των ουσιών όπως κεφαλαλγία, εμέτους, ίλιγγο, λιποθυμία, σπασμούς και πυρετό. Πολύ μεγάλες δόσεις δηλητηρίου μπορούν να προκαλέσουν αιμόλυση, ραβδομυόλυση, οξεία ηπατική νέκρωση και διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη.[1,3,4,28]

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΤΗΣ ΑΛΛΕΡΓΙΚΗΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ ΣΕ ΝΥΓΜΟ ΥΜΕΝΟΠΤΕΡΟΥ

Παράγοντες που σχετίζονται με μεγαλύτερη πιθανότητα νυγμού είναι:[1,28]

Το κλίμα, η γεωγραφική περιοχή, η θερμοκρασία, η έκθεση σε νυγμούς λόγω εργασίας (αγρότες, μελισσοκόμοι, οικοδόμοι, ψαράδες κτλ) ή αθλητικών δραστηριοτήτων ή συνηθειών (στην ύπαιθρο, οδήγηση μοτοσυκλέτας, ποδηλασία κτλ) και η συμπεριφορά των εντόμων.

Παράγοντες που σχετίζονται με τον κίνδυνο να εμφανιστεί βαρύτερη αντίδραση σε νυγμό είναι:

α. Η ηλικία (τα παιδιά εμφανίζουν ηπιότερες συστηματικές αντιδράσεις ενώ οι ηλικιωμένοι βαρύτερες).

β. Η βαρύτητα της προηγούμενης αντίδρασης(το 79% των ενηλίκων με σοβαρή αναφυλαξία σε προηγούμενο νυγμό θα παρουσιάσει βαρύτερη εικόνα σε επόμενο νυγμό).

γ. Η παρουσία καρδιαγγειακής νόσου (παρουσιάζονται καρδιολογικές επιπλοκές από την φαρμακολογική δράση της ισταμίνης και των λοιπών μεσολαβητών που απελευθερώνονται κατά την αναφυλακτική αντίδραση).

Η λήψη β αναστολέων δεν φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου αλλά παράγοντα δυσκολίας ανάταξης της συστηματικής αναφυλαξίας.[10,11]

δ. Το είδος του εντόμου (ασθενείς με αλλεργία στο δηλητήριο της μέλισσας έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν σοβαρότερη αντίδραση σε επόμενο νυγμό από αυτούς με αλλεργία στο δηλητήριο της κοινής σφήκας, αν και πρόσφατη μελέτη ασθενών από την λεκάνη της Μεσογείου έδειξε ότι οι ασθενείς με αλλεργία στο δηλητήριο των σφηκών (Hornets) έχουν τρείς φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης βαρύτερης αντίδρασης σε νέο νυγμό από τους ασθενείς με αλλεργία στο δηλητήριο της μέλισσας και της κοινής σφήκας).[5]

ε. Η μαστοκύττωση (δερματική ή συστηματική) και τα αυξημένα επίπεδα τρυπτάσης στο ορό σχετίζονται με πολύ σοβαρές και θανατηφόρες αναφυλακτικές αντιδράσεις.[1,3,4,28]

στ. Το χρονικό διάστημα μεταξύ των νυγμών (όσο αυξάνεται ο χρόνος μειώνεται ο κίνδυνος μετά από 10 χρόνια από το νυγμό που προκάλεσε επεισόδιο ο κίνδυνος είναι μεταξύ 20% και 30%, οι συχνοί νυγμοί στους μελισσοκόμους, > 200 /έτος φαίνεται ότι επάγουν ανοσολογική ανοχή).[1,3,4,28]

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΑΛΛΕΡΓΙΑΣ ΣΤΟ ΔΗΛΗΤΗΡΙΟ ΥΜΕΝΟΠΤΕΡΟΥ

Η διάγνωση είναι συνήθως προφανής από το ιστορικό και οι ασθενείς σχεδόν πάντα αποδίδουν στο νυγμό που είχαν, την κλινική εικόνα (αναφυλαξία) που εμφάνισαν. Χρήσιμη η καλή λήψη ιστορικού και ο έλεγχος για αντικειμενικά ευρήματα αναφυλαξίας και όχι μόνο υποκειμενικά (πιθανή αγγειοκινητική αντίδραση λόγω φόβου ή πόνου από το νυγμό).[1,3,28]

Η επιβεβαίωση της διάγνωσης καθώς και ο εντοπισμός του υπεύθυνου εντόμου γίνεται συνδυάζοντας:

1. In vivo διαγνωστικές δοκιμασίες δια νυγμού και ενδοδερμικές, στις οποίες χρησιμοποιούμε κεκαθαρμένο δηλητήριο υμενοπτέρων σε κατάλληλες συγκεντρώσεις τιτλοποιώντας το θετικό αποτέλεσμα. Η μέθοδος αυτή παρουσιάζει ευαισθησία μεγαλύτερη από 95%
2. In vitro ανίχνευση της ειδικής IgE ανοσοσφαιρίνης κατά του δηλητηρίου με την μέθοδο RAST. Η μέθοδος αυτή μόνη της είναι λιγότερο αξιόπιστη από τις ενδοδερμικές δοκιμασίες, με ευαισθησία και ειδικότητα γύρω στο 75%-80%, οι οποίες αυξήθηκαν τα τελευταία χρόνια με την τροποποίηση της (Immunocap system της Phadia)[1,3,28]

Οι διαγνωστικές δοκιμασίες πρέπει να εκτελούνται τουλάχιστον 2-3 εβδομάδες μετά το επεισόδιο καθώς υπάρχει ένα ανενεργό ανοσολογικά χρονικό διάστημα (refractory period) μετά την αναφυλακτική αντίδραση. Σε ασθενή με θετικό ιστορικό αναφυλαξίας και αρνητικό αποτέλεσμα των δοκιμασιών, πρέπει να τις επαναλάβουμε μετά 2-3 μήνες. Υπάρχει ένα πολύ μικρό ποσοστό ασθενών με αρνητικές διαγνωστικές δοκιμασίες τους οποίους πιθανότατα, εξαρτάται από την βαρύτητα της αντίδρασης, θα χρειαστεί να υποβάλουμε σε διαδικασία πρόκλησης για την επιβεβαίωση της διάγνωσης.[1,3,28]

Σε ασθενείς με κατακλυσμιαίο βαρύ επεισόδιο θα πρέπει να ελέγχουμε τα επίπεδα της τρυπτάσης του ορού για την πιθανότητα μαστοκύττωσης.[1,3,28]

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ ΣΤΟ ΔΗΛΗΤΗΡΙΟ ΥΜΕΝΟΠΤΕΡΩΝ

Αντιμετώπιση των μεγάλων τοπικών αντιδράσεων

Οι μεγάλες τοπικές αντιδράσεις μπορεί να επιμείνουν για περισσότερες από 48 ώρες και το οίδημα να συνοδεύεται από έντονο κνησμό, καύσο, άλγος και συνοδό λεμφαγγειίτιδα ή λεμφαδενίτιδα (οι οποίες δεν οφείλονται σε λοίμωξη αλλά σε έντονη αλλεργική αντίδραση, δεδομένου της βακτηριοστατικής δράσης του δηλητηρίου). Αντιμετωπίζονται με ψυχρά επιθέματα, τοπικά στεροειδή, από του στόματος αντιισταμινικά και στα σοβαρά και παρατεταμένα οιδήματα, από του στόματος στεροειδή σε δόση ισοδύναμη 50 mg πρεδνιζολόνης ημερησίως για λίγες ημέρες. Αντιβιοτικά δεν χρειάζονται γιατί δεν βοηθούν. Σε μεγάλες τοπικές αντιδράσεις της στοματικής κοιλότητας ή της πρόσθιας τραχηλικής χώρας χρειάζεται στενή παρακολούθηση του ασθενούς για τυχόν εμφάνιση απόφραξης του ανώτερου αναπνευστικού.[1,3,28]

Αντιμετώπιση των ασυνηθών – τοξικών αντιδράσεων

Ανάλογα με το κλινικό σύνδρομο που εμφανίζεται σε κάθε περίπτωση[1,3,28]

Αντιμετώπιση της συστηματικής αναφυλαξίας

Τα αποτελεσματικότερα φάρμακα για να αντιμετωπιστεί η συστηματική αναφυλαξία είναι τα συμπαθητικομιμητικά (αδρεναλίνη), τα αντιισταμινικά και τα κορτικοστεροειδή.[1,3,12,13,28]

Η ενδομυϊκή χορήγηση αδρεναλίνης [24] θεωρείται η θεραπεία εκλογής της συστηματικής αναφυλαξίας (Evidence Level A). Επιπλέον αν ο νυγμός είναι σε άκρο εκτός της περίδεσης, για να επιβραδυνθεί η απορρόφηση του δηλητηρίου, μπορεί να χορηγηθεί μικρή ποσότητα (0,15 ml) αδρεναλίνης πέριξ του σημείου νυγμού τοπικά.[1,6,14,16,28]

Σημαντικά σημεία στην επείγουσα αντιμετώπιση είναι η συνεχής παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και των σφύξεων/λεπτό και τοποθέτηση φλεβοκαθετήρα για την ενδεχόμενη ανάγκη χορήγησης IV υγρών (Normal/Saline 0,9% , Κολλοειδούς διαλύματος ή πλάσματος) και η χορήγηση O_2 με μάσκα 5-10 L/min .[25]

Η χορήγηση κορτικοστεροειδών και αντιισταμινικών συνιστάται από τις ομοφωνίες της Αμερικάνικης Ακαδημίας Αλλεργιολογίας και της Ευρωπαϊκής Ακαδημίας Αλλεργιολογίας (Evidence Level C).(21)

Η χορήγηση β2 αγωνιστών (Σαλβουταμόλης) είναι απαραίτητη σε βρογχική απόφραξη.

Η παρακολούθηση του ασθενούς με σοβαρό αναφυλακτικό επεισόδιο για 24 ώρες κρίνεται σκόπιμη για τον έλεγχο τυχόν διφασικών ή και όψιμων αντιδράσεων.[22]

Οι ασθενείς με ανθιστάμενη υπόταση, βρογχόσπασμο και βραδυκαρδία θα πρέπει να εκτιμούνται για πιθανή λήψη β αναστολέων και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα με χορήγηση IV Γλυκαγόνου (0,1mg/kg).[1,10,11]

Οι ασθενείς με οίδημα λάρυγγα πρέπει να εκτιμούνται για ανάγκη διασωλήνωσης και πιθανά τραχειοτομίας σε επιδείνωση της κλινικής τους εικόνας.

Στον πινάκα 3 συνοψίζεται η φαρμακευτική αντιμετώπιση ανάλογα με την κλινική εικόνα της αναφυλαξίας

ΤΥΠΟΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ	ΦΑΡΜΑΚΑ/ΔΟΣΟΛΟΠΑ	ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ
Ήπια κνίδωση	Αντισταμινικά από το στόμα η παρεντερικά	Παρακολούθηση ταυλάχιστον 60 λεπτά
Κνίδωση/Αγγειοίδημα	Έλεγχος αρτηριακής πίεσης και σφύξεων/λεπτό Τοποθέτηση φλεβοκαθετήρα και ορού Normal/Saline 0,9% Αντισταμινικά από το στόμα η παρεντερικά Κορτικοστεροειδή από το στόμα η παρεντερικά Σε προοδευτική εμφάνιση σοβαρότερων συμπτωμάτων χορήγηση IM Αδρεναλίνης (**1**mg/ml) Δόση ενήλικα 0,30-0,50 mg IM Δόση παιδί 0,01ml/kg IM (Μέγιστη δόση παιδί 0,30mg)	Παρακολούθηση του ασθενούς μέχρι πλήρους ύφεσης των συμπτωμάτων
Οίδημα λάρυγγα	χορήγηση IM Αδρεναλίνης ή εισπνεόμενης Αδρεναλίνης	Διασωλήνωση και πιθανά τραχειοτομία σε σοβαρή εικόνα
Βρογχική απόφραξη	Χορήγηση O_2 5-10 L/min Ήπια προς μέτρια: χορήγηση β2 αγωνιστών Σοβαρή: εισπνεόμενη Αδρεναλίνη	Οι ασθενείς με αναπνευστικά συμπτώματα χρήζουν Νοσοκομειακής νοσηλείας και οι ασθενείς με οίδημα λάρυγγα νοσηλεία σε Μονάδα Εντατικής το συντομότερο
Αναφυλακτικό Σοκ	Τοποθέτηση φλεβοκαθετήρα και χορήγηση ορού Normal/Saline 0,9% ή χορήγηση κολλοειδών διαλυμάτων Συνεχής έλεγχος αρτηριακής πίεσης και σφύξεων/λεπτό Χορήγηση IM Αδρεναλίνης (1mg/ml) Δόση ενήλικα 0,30-0,50 mg IM Δόση παιδί 0,01ml/kg IM (Μέγιστη δόση παιδί 0,30mg) Η δόση μπορεί να επαναληφθεί ανά 5-15 λεπτά Σε σπάνιες περιπτώσεις IV με αντλία συνεχούς έγχυσης ή Νοραδρεναλίνη Αντισταμινικά IV Κορτικοστεροειδή IV Σε ασθενείς με ανθιστάμενη υπόταση και βρογχόσπασμο που πιθανολογείται η λήψη β αναστολέων χορήγηση Γλυκαγόνου (Glucagen) σε δόση 0,1 mg/kg IV (Προσοχή ναυτία και έμετος)	Νοσοκομειακή νοσηλεία για τον κίνδυνο εμφάνισης όψιμης ή διφασικής αντίδρασης

Πίνακας 3: Αντιμετώπιση της συστηματικής αναφυλαξίας ανάλογα με την κλινική εικόνα της αναφυλαξίας (stepwise approach).[1]

ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΛΛΕΡΓΙΑ ΣΤΟ ΔΗΛΗΤΗΡΙΟ ΥΜΕΝΟΠΤΕΡΩΝ

Οι ασθενείς πρέπει να παραπέμπονται σε ειδικό Αλλεργιολόγο για εκτίμηση, διάγνωση και πιθανή έναρξη ειδικής θεραπείας απευαισθητοποίησης με κεκαθαρμένο δηλητήριο υμενοπτέρων.

Πρέπει να εφοδιάζονται με κιτ αντιμετώπισης συστηματικής αναφυλαξίας αποτελούμενο από[1,3,6,20,21,26,28]
1. συσκευή αυτόματης έγχυσης Αδρεναλίνης (Anapen)
2. Δισκία ή διάλυμα Η-1 αντιισταμινικού (πχ 2 δισκία σετιριζίνης 10 mg)
3. Δισκία ή διάλυμα κορτοστεροειδούς (πχ 2 δισκία Μεθυλπρεδνιζολονης 16mg)

ΕΙΔΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΠΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗΣ ΜΕ ΔΗΛΗΤΗΡΙΟ ΥΜΕΝΟΠΤΕΡΩΝ

Η ειδική θεραπεία απευαισθητοποίησης με δηλητήριο υμενοπτέρων είναι μια πολύ καλά τεκμηριωμένη (Evidence Level A) θεραπεία για την αλλεργία στα υμενόπτερα. Αποτελεσματική στο 90% και πάνω των ασθενών (κάποιες μελέτες με ασθενείς αλλεργικούς σε σφήκες δείχνουν αποτελεσματικότητα 98%).[1,7,8,28]

Προάγει την ανάπτυξη της ανοσολογικής ανοχής στο δηλητήριο με μηχανισμό που αρχίζει και ξεκαθαρίζει τα τελευταία χρόνια: Αύξηση των δεσμευτικών για το αλλεργιογόνο IgG4 αντισωμάτων, μείωση της παραγωγής IL-4 και IL-5 από τα CD4+ Τ λεμφοκύτταρα, αύξηση της παραγωγής IL-10 από τα CD4+CD25+ TReg1 (Τ1 ρυθμιστικά Λεμφοκύτταρα) και προαγωγή έτσι της ανοσολογικής ανοχής καθώς και μείωση της έκφρασης των υποδοχέων της ισταμίνης από τα μαστοκύτταρα και βασεόφιλα που είναι τα κύτταρα στόχος της αλλεργικής αντίδρασης.[1]

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΕΙΔΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΑΠΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗΣ ΜΕ ΔΗΛΗΤΗΡΙΟ ΥΜΕΝΟΠΤΕΡΩΝ

Απόλυτη ένδειξη έχει σε παιδιά και ενήλικες με ιστορικό συστηματικής αναφυλακτικής αντίδρασης, με συμπτώματα από το αναπνευστικό και καρδιαγγειακό και τεκμηριωμένη ευαισθητοποίηση στο ενοχοποιούμενο έντομο με δερματικές δοκιμασίες και ειδική IgE ορού.[1,3,12,28]

Δεν ενδείκνυται στις ασυνήθεις – τοξικές αντιδράσεις και στις μεγάλες τοπικές αντιδράσεις σε παιδιά ή ενήλικες.[1,3,12,28]

Δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με αρνητικές δερματικές δοκιμασίες και αρνητικές ειδικές IgE ορού.[1,3,12,28]

Σχετική ένδειξη έχει στους ασθενείς με μόνο δερματικά συμπτώματα (Κνίδωση), στους οποίους πρέπει να συνεκτιμηθούν και άλλοι παράγοντες όπως, η παρουσία καρδιαγγειακής νόσου και η λήψη β αναστολέα ή άλλες παθολογικές καταστάσεις (μαστοκύττωση), η εργασία στην ύπαιθρο και οι ψυχολογικοί παράγοντες, όπως ο φόβος νέου νυγμού, που επηρεάζουν την ποιότητα της ζωής του ασθενούς.[1,3,12,28]

Σε αυτούς τους ασθενείς (με μόνο σύμπτωμα κνίδωση) οι κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικάνικης Ακαδημίας Αλλεργιολογίας θεωρούν ότι η ανοσοθεραπεία έχει απόλυτη ένδειξη και διαφέρουν από τις Ευρωπαϊκής Ακαδημίας Αλλεργιολογίας.[12]

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Εν κατακλείδι ο νεαρός του οποίου το περιστατικό περιγράφηκε στην εισαγωγή θα πρέπει να παραπεμφθεί στον ειδικό για να διερευνηθεί, να ταυτοποιηθεί το δηλητήριο στο οποίο έχει αλλεργία, να ξεκινήσει ειδική ανοσοθεραπεία για να μπορέσει να έχει μια φυσιολογική ποιότητα ζωής χωρίς τον φόβο του επόμενου νυγμού.

SUMMARY

Hymenoptera sting allergy: Clinical pictures, diagnosis and therapy.

S. Vartholomaios MD
Specialist in Allergology

A 29 years old male reports a sting from an unknown insect in his arm, few minutes later feels itching in the palms of both hands that soon is getting generalized and starts having urticaria, hand and feet edema, chest tightness, hoarseness and dizziness. The patient is transported to the nearest Health care facility where is treated with IM adrenaline, antihistamines and corticosteroids. He left the health care center two hours later with no more symptoms. What are we going to advice the patient to do further?

The hymenoptera venom allergy is not a rare health problem in the Mediterranean area, with the right diagnostic approach and treatment a patient who suffers from hymenoptera venom allergy, can have a good quality of life without the risk of life threatening allergic reactions.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. EAACI POSITION PAPER PREVENTION AND TREATMENT OF HYMENOPTERA VENOM ALLERGY Bonifazi F, Jutel M, , Bilò MB, Birnbaum J, Muller U, Bucher C, Forster J, Hemmer W, Incorvaia C, Mosbech H, Oude Elberink JNG, Rueff F, Fernandez J, Senna GE, Jarish R, Wuthrich B

2. EAACI POSITION PAPER DIAGNOSIS OF HYMENOPTERA VENOM ALLERGY Bilò MB Rueff F ,Mosbech H, Bonifazi F ,Oude-Elberink JNG Birnbaum J, Bucher C , Forster J , Hemmer W, Incorvaia C, Kontou Fili K, Gawlik R, Muller U, J. Fernandez Jarish R, Jutel M, Wuthrich B

3. Βασική και Κλινική Αλλεργιολογία, Ελληνική Εταιρεία Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας 2001 ; 707-721

4. Müller UR. Insect Sting Allergy 1990. Gustav Fischer, Stuttgart

5. Antonicelli L, Bilò MB, Napoli G, Farabollini B, Bonifazi F. European hornet (Vespa crabro) sting: a new risk factor for life-threatening reaction in hymenoptera allergic patients? Allerg Immunol (Paris) 2003;35:199-203

6. Müller U, Mosbech H, Aberer W, Dreborg S, Ewan P, Kunkel G, Malling H-J, Przybilla B, Vervloet D. EAACI Position Paper. Adrenaline for emergency kits. Allergy 1995;50:783-7.

7. Bousquet J, Müller UR, Dreborg S, Jarish R, Malling HJ, Mosbech H et al. Immunotherapy with Hymenoptera venoms. Allergy 1987;42 :401-13.

8. Müller U, Mosbech H. Position Paper: Immunotherapy with Hymenoptera venoms. EAACI. Allergy 1993;48:36 46.

9. Visscher PK, Vetter RS, Camazine S. Removing bee stings. Lancet 1996; 348:301-302.

10. Toogood JH. Betablocker therapy and the risk of anaphylaxis. Can Med Assoc J 1987;136:929-933.

11. Hepner MJ, Ownby DR, Anderson JA, Rowe MS, Sears-Ewald D, Brown EB. Risk of systemic reactions in patients taking beta-blocker drugs receiving allergy immunotherapy injections. J Allergy Clin Immunol 1990; 85:407-411.

12. Portnoy JM, Moffitt JE, Golden DBK, Bernstein IL, Berger WE, Dykewicz MS et al. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter. J Allergy Clin Immunol 1999;103:963-80.

13. Müller U, Mosbech H, Blaauw P, Dreborg S, Mallimg HJ, Przybilla B et al. Emergency treatment of allergic reactions to Hymenoptera stings. Clin Exp Allergy 1991;21:281-8.

14. AAAAI Board of Directors. The use of epinephrine in the treatment of anaphylaxis. Position Statement. J Allergy Clin Immunol 1994;94:666-8.

15. Project Team of the Resuscitation Council (UK). Emergency medical treatment of anaphylactic reactions. J Accid Emerg Med 1999;16:243-247.

16. Simons FER. First aid treatment of anaphylaxis to food: Focus on epinephrine. J Allergy Clin Immunol 2004; 113:837-844.

17. Bautista E, Simons E, Simons K, Becker A, Duke K, Tillet M, Kepron W, Mink SN. Epinephrine fails to hasten hemodynamic recovery in fully developed canine anaphylactic shock. Int Arch Allergy Immunol 2002;128:151 164.

18. Hoffman BB, Lefkowitz RJ. Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG, eds. Goodman and Gildman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th Ed. New York: McGraw-Hill Companies, Inc. 1996:204-9.

19. Pumphrey RSH. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. Clin Exp Allergy 2000;30:1144-50.

20. Simons FER. Antihistamines: In Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, eds. Allergy Principles and Practice. 5th Ed. St. Louis: Mosby-Year Book, Inc.,1998;612-637.

21. Schleimer RP. Glucocorticosteroids: In Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, eds. Allergy Principles and Practice. 5th Ed. St. Louis: Mosby-Year Book, Inc.,1998;638-660.

22. Stark BJ, Sullivan T. Biphasic and protracted anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 1986; 78:76-83.

23. Gu X, Simons FER, Simons KJ. Epinephrine absorption after different routes of administration in an animal model. Biopharm Drug Dispos 1999;20:401-5.

24. Simons FER, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: Intramuscular versus subcutaneous injections. J Allergy Clin Immunol 2001;108:871-3.

25. Cummins RO, Hazinski MR. Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care: An international consensus on science: American Heart Association in collaboration with the international Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR). Part 8: Advanced challenges in resuscitation. Circulation 2000;102(suppl) :I229-I252.

26. Grouhi M, Alshehri M, Hummel D, Roifman CM. Anaphylaxis and epinephrine auto-injector training: who will teach the teachers? J Allergy Clin Immunol 1999;104:190-3.

27. 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

28. Golden D. Insect allergy. In: Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER, eds. Middleton's Allergy: principles & practice. 4th ed. Vol. 2. Philadelphia: Mosby,2003:1475-86.