

Περιεγχειρητική αναφυλαξία στο σκύλο και τη γάτα

Βασιλεία Αγγέλου κτηνίατρος, MSc, Δήμητρα Καρατζιά, Γεώργιος Καζάκος κτηνίατρος, PhD

Κλινική Ζώων Συντροφιάς, Τμήμα Κτηνιατρικής, Α.Π.Θ., Θεσσαλονίκη

REVIEW – PEER REVIEWED

Perioperative anaphylaxis in dogs and cats

Vasileia Angelou DVM, MSc, Dimitra Karatzia, George Kazakos DVM, PhD

Companion Animal Clinic, School of Veterinary Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

Περίληψη

Η αναφυλαξία είναι μια σοβαρή, απειλητική για τη ζωή αντίδραση υπερευαισθησίας, η οποία μπορεί να προκληθεί από έκθεση σε διάφορα αντιγόνα. Στην αναφυλαξία απελευθερώνονται μεσολαβητές της φλεγμονής, με αποτέλεσμα την εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων. Στην κτηνιατρική πράξη, στα ζώα συντροφιάς τα σημαντικότερα συμπτώματα αφορούν κυρίως στο δέρμα, στον γαστρεντερικό σωλήνα, στο κυκλοφορικό σύστημα, στο αναπνευστικό σύστημα, στο νευρικό σύστημα και στους οφθαλμούς. Η ποικιλία των συμπτωμάτων εξαρτάται από την οδό έκθεσης στο αντιγόνο και από την ταχύτητα εμφάνισής τους. Η διάγνωση της αναφυλαξίας δε βασίζεται τόσο σε εργαστηριακές μεθόδους όσο στην προσεκτική παρατήρηση των συμπτωμάτων και την λεπτομερή εξέταση του ιστορικού, το οποίο θα βοηθήσει και στον εντοπισμό του αιτιολογικού παράγοντα. Ωστόσο, η διαπίστωση του τελευταίου κατά την περιεγχειρητική περίοδο είναι δύσκολη (π.χ. λόγω των συνδυασμών των φαρμάκων που χορηγούνται). Η επείγουσα αντιμετώπιση συχνά βασίζεται στην έγκαιρη χορήγηση αδρεναλίνης, στη σωστή δόση και από τη σωστή οδό χορήγησης. Επιπλέον, η υποστηρικτική θεραπεία μπορεί να περιλαμβάνει τη χορήγηση αντιισταμινικών, κορτικοστεροειδών και βρογχοδιασταλτικών, ενώ το οξυγόνο και τα υγρά ενδοφλεβίως είναι απαραίτητη θεραπεία όταν έχει εγκατασταθεί αναφυλακτικό σοκ. Η πρόγνωση εξαρτάται από τα κλινικά συμπτώματα και το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από την εμφάνισή τους έως την έναρξη της θεραπείας. Η πρόληψη δεν είναι μόνο δύσκολη, αλλά και ανέφικτη κλινικά και βασίζεται μόνο στην αποφυγή των αλλεργιογόνων. Αν και η γενικευμένη αναφυλακτική αντίδραση μπορεί να αποβεί μοιραία ακόμη και μέσα σε λίγα λεπτά, οι μελέτες σε αυτό το θέμα είναι ελάχιστες. Έτσι η διαχείριση της γενικευμένης αναφυλακτικής αντίδρασης αποτελεί ακόμα και σήμερα πρόκληση για τον κλινικό κτηνίατρο.

Abstract

Anaphylaxis is a severe life-threatening hypersensitivity reaction, which can be triggered by exposure to a variety of antigens. In anaphylaxis, inflammatory mediators are released resulting in the onset of clinical signs. In small animal veterinary practice, the main clinical manifestations are observed in the skin, gastrointestinal tract, cardiovascular system, respiratory system, nervous system and eyes. This variety of clinical signs depends on the route of antigen exposure and on how abrupt the onset of clinical signs was. The diagnosis of anaphylaxis is not based on laboratory methods but on cautious observation of clinical signs and detailed history, which will assist in locating the initiating cause. However, identification of the initiating cause during the perioperative period can be particularly challenging (i.e. when a combination of drugs has been administered). Emergency treatment is frequently based on timely administration of adrenaline in the appropriate dose and by the appropriate route. Furthermore, supportive treatment may include the administration of antihistamines, corticosteroids and bronchodilators whereas oxygen and intravenous fluids are a mainstay of treatment especially when anaphylactic shock has already occurred. Prognosis depends on this variety of clinical signs and the time elapsed from the onset of symptoms to the initiation of treatment. Prevention is not only challenging but unattainable in a clinical setting, based only on allergen avoidance. Even though systemic anaphylaxis can prove fatal even within minutes, studies regarding this subject are scarce. Still nowadays, management of systemic anaphylaxis remains a challenge for the veterinary clinician.

MeSH keywords: anaphylaxis, anesthesia, cat, dog

Εισαγωγή

Αναφυλαξία είναι μια σοβαρή και δυνητικά απειλητική για τη ζωή αντίδραση υπερευαισθησίας, η οποία συμβαίνει αιφνίδια ύστερα από έκθεση σε κάποιο αντιγόνο (Hepner & Castells 2003, Sampson et al. 2006, Carter et al. 2011). Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1902 από τους Portier και Richet, οι οποίοι κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο οργανισμός αρχικά ευαισθητοποιείται σε κάποιο αλλεργιογόνο και τα συμπτώματα της αναφυλαξίας εμφανίζονται όταν επανεκτεθεί στο ίδιο αλλεργιογόνο (Portier & Richet 1902). Οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις, τόσο στην ιατρική του ανθρώπου όσο και στην κτηνιατρική, περιλαμβάνουν συμπτώματα που προέρχονται από διαφορετικά συστήματα και κυρίως από το δέρμα, το πεπτικό, το κυκλοφορικό, το αναπνευστικό, και λιγότερο συχνά από το νευρικό σύστημα και τους οφθαλμούς (Hepner & Castells 2003, Dowling 2014). Παρόλο που φαίνεται να εκδηλώνεται συχνά στον σκύλο και τη γάτα, όταν έγινε αναζήτηση στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων PubMed με λέξεις κλειδιά “anaphylaxis, dogs, cats” βρέθηκαν μόνο 56 δημοσιεύσεις. Οι περισσότερες από αυτές αφορούν αναφυλακτική αντίδραση σε εμβόλια, περιβαλλοντικούς παράγοντες, δήγματα εντόμων αλλά και αναισθητικά φάρμακα, αντιβιοτικά κ.ά., ενώ όταν χρησιμοποιήθηκαν ως λέξεις κλειδιά “anaphylaxis, anesthesia, dogs” οι δημοσιεύσεις κλινικών περιστατικών μειώθηκαν στις 18 συνολικά. Ειδικά κατά την περιεγχειρητική περίοδο κατά την οποία χορηγούνται πολλά φάρμακα, μπορεί να είναι δύσκολο να συσχετιστεί μία αντίδραση με ένα συγκεκριμένο φάρμακο και μάλιστα με τέτοια βεβαιότητα ώστε αυτή να μπορεί να δημοσιευτεί σε έγκυρο περιοδικό (Armitage-Chan 2010, Dowling 2014). Γενικά, τόσο στην κτηνιατρική όσο και στην ιατρική, παρά τα ποικίλα και σοβαρά συμπτώματα που μπορεί να προκύψουν από την αναφυλαξία σε πολλά και διαφορετικά συστήματα, η οριστική διάγνωση της αναφυλακτικής αντίδρασης αποτελεί πρόκληση. Για αυτόν το λόγο, τις τελευταίες δεκαετίες γίνεται προσπάθεια να καθοριστούν συγκεκριμένα και σαφή κριτήρια που θα αφορούν σε κάθε πιθανό επεισόδιο (Sampson et al. 2006, Shmuel & Cortes 2013). Η διαχείριση αυτών των περιστατικών είναι ακόμα πιο δύσκολη όταν καταλήγουν σε επιπλοκές κατά την περιεγχειρητική περίοδο.

Ο στόχος της παρούσας μελέτης είναι η βιβλιογραφική ανασκόπηση της αναφυλαξίας στον σκύλο και τη γάτα, εστιάζοντας στην παθοφυσιολογία, την αιτιολογία, τις κλινικές εκδηλώσεις, τη διάγνωση και θεραπεία, με έμφαση στην περιεγχειρητική περίοδο.

Παθολόγεια

Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας τυπικά διαβαθμίζονται σε τέσσερις κατηγορίες: τύπου I ή άμεση διαμεσολαβούμενη

Introduction

Anaphylaxis is a severe, potentially life-threatening hypersensitivity reaction which occurs abruptly after exposure to an antigen (Hepner & Castells 2003, Sampson et al. 2006, Carter et al. 2011). It was first described in 1902 from Portier and Richet, who concluded that the body is initially sensitized to an allergen and the clinical signs of anaphylaxis emerge when it is exposed a second time to the same allergen (Portier & Richet 1902). Main manifestations, in both human and veterinary medicine, include clinical signs originating from different body systems, mainly dermatological, gastrointestinal, cardiovascular, respiratory and less often neurological and ophthalmic (Hepner & Castells 2003, Dowling 2014). Even though it seems to be a fairly common disorder in dogs and cats, searching the PubMed database with the keywords “anaphylaxis, dogs, cats” resulted in only 56 publications. Most of these studies regard anaphylaxis as a response to vaccinations, environmental factors, insect bites as well as anaesthetic drugs, antibiotics etc., whereas using the keywords “anaphylaxis, anesthesia, dogs” reduced the case report number that was recovered to 18 in total. Especially during the perioperative period in which multiple drugs are administered, it can be challenging to associate a response to a particular drug, even more so with enough certainty that this can be published in an approved journal (Armitage-Chan 2010, Dowling 2014). In general, both in veterinary and human medicine, despite the various severe clinical signs which can be caused by anaphylaxis in many different body systems, the definitive diagnosis of an anaphylactic reaction is challenging. Therefore, in the past few decades an effort has been made to define specific and clear criteria which will regard every possible episode (Sampson et al. 2006, Shmuel & Cortes 2013). Management of such cases is even more difficult when they result in complications during the perioperative period.

The aim of this study is to review the literature on anaphylaxis in dogs and cats focusing in pathogenesis, aetiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment, and emphasizing on the perioperative period.

Pathogenesis

Hypersensitivity reactions have been classically classified in four categories: type I or immediate

από IgE ανοσοσφαιρίνες, τύπου II ή κυτταροτοξική διαμεσολαβούμενη από IgG και IgM ανοσοσφαιρίνες, τύπου III που προκαλείται από το σχηματισμό ανοσοσυμπλόκων (αντιγόνου - αντισώματος) και τύπου IV ή καθυστερημένου τύπου διαμεσολαβούμενη από T-λεμφοκύτταρα (Dowling 2014).

Παρότι η αναφυλαξία έχει αποδοθεί στην τύπου I αντίδραση υπερευαισθησίας, έχει διαπιστωθεί και μη ανοσολογική μορφή αναφυλαξίας, τόσο στον άνθρωπο όσο και στα ζώα συντροφιάς (Ευρωπαϊκή Ακαδημία Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας). Αυτή η μορφή υπερευαισθησίας έχει ονομαστεί αναφυλακτοειδής αντίδραση, δε διαμεσολαβείται από IgE ανοσοσφαιρίνες και δεν χρειάζεται προηγούμενη έκθεση στον αιτιολογικό παράγοντα για την πυροδότησή της (Armitage-Chan 2010, Shmuel & Cortes 2013, Dowling 2014). Αυτός ο όρος δεν είναι απολύτως ακριβής, καθώς υποδοχείς IgE μπορεί να ενεργοποιηθούν από διαφορετικό αντιγόνο από εκείνο που οδήγησε στην εκδήλωση κλινικών συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια του πρώτου αναφυλακτικού επεισοδίου (Armitage-Chan 2010). Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η παθογένεια της μη ανοσολογικής αναφυλακτοειδούς αντίδρασης δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί. Η παρατήρηση πως συχνά προκαλείται από ενδοφλέβια χορήγηση φαρμάκων και μάλιστα με κλινικές εκδηλώσεις ανάλογες με την ποσότητα και την ταχύτητα της έγχυσης, οδήγησε στην αποκάλυψη πως μπορεί να προκληθεί ακόμα και από μεταβολές στη διαμεμβρανική συγκέντρωση ιόντων ή μεταβολές ωσμωτικότητας ή/και διέγερση υποδοχέων, οι οποίοι έμμεσα προκαλούν έκλυση ισταμίνης (Descotes et al. 2007, Armitage-Chan 2010). Από την άλλη, οι δύο αυτές μορφές δε μπορούν να διαφοροποιηθούν κλινικά (Descotes et al. 2007, Armitage-Chan 2010). Ωστόσο, η αναφυλακτική αντίδραση είτε ανοσολογική/αλλεργική ή μη ανοσολογική/μη αλλεργική, έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση σιτευτικών κυττάρων, την απελευθέρωση βασίφιλων κυττάρων στη συστηματική κυκλοφορία και την απελευθέρωση χημικών μεσολαβητών αναφυλαξίας, με κυριότερους την ισταμίνη, τα λευκοτριένια, τον παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF), και την προσταγλανδίνη D₂ (PGD₂) (Hepner & Castells 2003, Peavy & Metcalfe 2008, Khan & Kemp 2011, Shmuel & Cortes 2013, Dowling 2014). Η απελευθέρωση αυτών των μεσολαβητών της φλεγμονής γίνεται σε δευτερόλεπτα έως λεπτά και η σύνθεση κυτταροκινών ξεκινά εντός ωρών (Dowling 2014). Τέλος, παραμένει άγνωστο αν η κυτταροτοξικού τύπου αντίδραση (τύπου II), η αντίδραση με σχηματισμό ανοσοσυμπλόκων (τύπου III) ή η καθυστερημένου τύπου αντίδραση υπερευαισθησίας με μεσολαβητές τα T-λεμφοκύτταρα (τύπου IV) μπορούν να οδηγήσουν σε αναφυλαξία (Dowling 2014).

mediated by IgE immunoglobulins, type II or cytotoxic mediated by IgG and IgM immunoglobulins, type III caused by immune complex formation (antigen-antibody) and type IV or delayed-type hypersensitivity mediated by T-lymphocytes (Dowling 2014).

Even though anaphylaxis has been attributed to type I hypersensitivity reaction, a non-immunologic form of anaphylaxis has also been identified both in humans and companion animals (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). This form of hypersensitivity has been called anaphylactoid reaction, and it is not mediated by IgE immunoglobulins and previous exposure to the initiating cause is not necessary in order to trigger this response (Armitage-Chan 2010, Shmuel & Cortes 2013, Dowling 2014). However, this is not an entirely accurate term, considering that IgE receptors may be activated by a different antigen than the one that resulted in clinical signs during the first anaphylactic episode (Armitage-Chan 2010). As previously clarified, the pathogenesis of the non-immunologic anaphylactoid reaction has not been elucidated yet. The observation that is commonly caused by intravenous infusions of drugs, especially with clinical manifestations matching the rate and speed of the infusion, has led to the revelation that it can be triggered even by changes in ion concentrations in the transmembrane potential or osmolality transitions and/or receptor stimulation which will indirectly cause the release of histamine (Descotes et al. 2007, Armitage-Chan 2010). On the other hand, these two forms cannot be clinically differentiated (Descotes et al. 2007, Armitage-Chan 2010). However, anaphylaxis, either immunological/allergic or non-immunological/non-allergic, results in the activation of mast cells, the release of basophils in the systemic circulation and the release of chemical anaphylaxis mediators including mostly histamine, leukotrienes, platelet-activating factor (PAF) and prostaglandin D₂ (PGD₂) (Hepner & Castells 2003, Peavy & Metcalfe 2008, Khan & Kemp 2011, Shmuel & Cortes 2013, Dowling 2014). The release of such inflammatory mediators occurs in seconds to minutes and cytokine synthesis is initiated within hours (Dowling 2014). Finally, it is unknown whether cytotoxic response (type II), immune complex responses (type III) or delayed-type hypersensitivity mediated by T-lymphocytes (Type IV) can result in anaphylaxis (Dowling 2014).

Αιτιολογία

Γενικά οποιοσδήποτε παράγοντας μπορεί να ενεργοποιήσει τα σιτευτικά και τα βασίφιλα κύτταρα και να προκαλέσει αναφυλαξία (Hepner & Castells 2003, Simons 2009). Στους κυριότερους παράγοντες που μπορεί να προκαλέσουν αναφυλαξία συμπεριλαμβάνονται τρόφιμα, δήγματα φιδιών ή εντόμων, εμβολιασμοί καθώς και περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως έντονη άσκηση, έντονο ψύχος ή ζέστη (Jackson et al. 2003, Shmuel & Cortes 2013, Dowling 2014). Στα ζώα όπως και στον άνθρωπο τα φάρμακα αποτελούν μία μεγάλη κατηγορία παραγόντων υπεύθυνων για την πρόκληση αναφυλαξίας. Τα περισσότερα από αυτά είναι φάρμακα που χορηγούνται κατά την περιεγχειρητική περίοδο (π.χ. μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, αντιβιοτικά και κορτικοστεροειδή) (Schaer et al. 2005, Dowling 2014). Τα αναισθητικά φάρμακα επίσης αποτελούν συχνό αίτιο πρόκλησης είτε ανοσολογικού είτε μη ανοσολογικού τύπου αναφυλαξίας (Armitage-Chan 2010). Φάρμακα όπως η μορφίνη και η πεθιδίνη είναι γνωστό ότι προκαλούν απελευθέρωση ισταμίνης, ιδιαίτερος κατά την ενδοφλέβια χορήγησή τους, για αυτό και δεν προτείνεται αυτή η οδός χορήγησης (Armitage-Chan 2010). Στον σκύλο και στη γάτα έχει αναφερθεί αναφυλαξία από πεντοθάλη (Mason 1976, Burren & Manson 1986), ακετυλοπρομαζίνη (Meyer 1997), ξυλαζίνη-κεταμίνη (Raptopoulos et al. 1993), αλφαξαλόνη (Haworth et al. 2019), πεθιδίνη (Schachter 1952), μεδετομιδίνη (Viscasillas et al. 2011), ελεύθερη μορφίνη και ροπιβακαΐνη ύστερα από επισκληρίδεια έγχυση (Threlfall et al. 2012), καθώς και από ροκουρόνιο (Küls et al. 2016), παραμαγνητικά σκιαγραφικά (Pollard & Pascoe 2008, Girard & Leece 2010), καθώς και άλλα φάρμακα χορηγούμενα στην περιεγχειρητική περίοδο. Άλλα αίτια είναι η μετάγγιση φρέσκου αίματος ή παραγώγων του, η χορήγηση ανθρώπινης αλβουμίνης, η χορήγηση κολλοειδών διαλυμάτων και η χρήση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων όπως η L-ασπαργινάση (Mertes & Laxenaire 2004, Mathews 2006, Francis et al. 2007, Blake et al. 2016). Επίσης αξιοσημείωτη είναι η αναφυλακτοειδής αντίδραση από ενδοφλέβια έγχυση βιταμίνης K1 (Mi et al. 2014). Υπάρχουν αναπάντητα ερωτήματα για τη χρήση μυοχαλαρωτικών φαρμάκων στα ζώα συντροφιάς που έχουν ενοχοποιηθεί για αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις στον άνθρωπο κατά τη διάρκεια της αναισθησίας. Ωστόσο, στα ζώα δεν υπάρχουν αρκετές δημοσιεύσεις ώστε να εξαχθούν συμπεράσματα, με εξαίρεση ένα περιστατικό σκύλου που εμφάνισε αναφυλακτοειδή αντίδραση κατά τη διάρκεια αναισθησίας, εξαιτίας ενδοφλέβιας χορήγησης ροκουρόνιου (Küls et al. 2016). Παρόλο που τα μυοχαλαρωτικά θεωρούνται σχετικά ασφαλή στη χρήση τους, πιθανόν λόγω της έλλειψης δημοσιεύσεων ως προς το αντίθετο, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή ειδικά σε ζώα με ιστορικό αναφυλακτικής αντίδρασης (Jones 1992, Küls et al. 2016). Επιπλέον, έχει αναφερθεί διεγχειρητική αναφυλαξία σε περιστατικό λοβεκτομής πνεύμονα σκύλου με διροφιλαρίωση, πιθανόν

Aetiology

Any agent in general may activate mast cells and basophils and cause anaphylaxis (Hepner & Castells 2003, Simons 2009). Main agents that may cause anaphylaxis include food, snake or insect bites, vaccinations, as well as environmental factors such as intense exercise, extreme cold or heat (Jackson et al. 2003, Shmuel & Cortes 2013, Dowling 2014). In animals as well as in humans, drugs are a wide category of agents responsible for anaphylaxis. Most of these agents are drugs administered during the perioperative period (e.g. non-steroidal anti-inflammatory drugs, antibiotics and corticosteroids) (Schaer et al. 2005, Dowling 2014). Anaesthetics are also a common cause of immunologic or non-immunologic anaphylaxis (Armitage-Chan 2010). Drugs such as morphine and pethidine have been known to result in release of histamine, especially during intravenous infusions; therefore, this route is not recommended (Armitage-Chan 2010). In dogs and cats anaphylaxis has been previously reported due to thiopentone (Mason 1976, Burren & Manson 1986), acepromazine (Meyer 1997), xylazine-ketamine (Raptopoulos et al. 1993), alfaxalone (Haworth et al. 2019), pethidine (Schachter 1952), medetomidine (Viscasillas et al. 2011), free morphine and ropivacaine after epidural administration (Threlfall et al. 2012), as well as rocuronium (Küls et al. 2016), paramagnetic contrast agents (Pollard & Pascoe 2008, Girard & Leece 2010) and other drugs administered during the perioperative period. Other causes include fresh blood or blood product transfusions, human albumin, colloids and chemotherapeutic agents such as L-asparaginase (Mertes & Laxenaire 2004, Mathews 2006, Francis et al. 2007, Blake et al. 2016). Anaphylactoid reaction caused by intravenous infusion of vitamin K1 is also worthy of note (Mi et al. 2014). There are unanswered questions over the use of muscle relaxants in animals that have been implicated in anaphylactoid reactions in humans during anaesthesia. However, in animals there are not enough reports for conclusions to be drawn, except a single case report in a dog that presented with anaphylactoid reaction during anaesthesia in which intravenous rocuronium was implicated (Küls et al. 2016). Even though neuromuscular blocking agents have been considered relatively safe to use, possibly due to a lack of reports to the contrary, special care should be provided especially in animals with a history of anaphylaxis (Jones 1992, Küls et al. 2016). Moreover,

λόγω τυχαίας διατομής του παρασίτου (Carter et al. 2011). Το μεγαλύτερο πρόβλημα κατά την περιεγχειρητική περίοδο με τα αναισθητικά, τα αντιβιοτικά, τα αναλγητικά και άλλα φάρμακα είναι ότι χορηγούνται σε διάφορους συνδυασμούς. Επομένως, είναι δύσκολη η ταυτοποίηση της υπεύθυνης φαρμακευτικής ουσίας και συνεπώς τα δημοσιευμένα κλινικά περιστατικά σχετικά με το θέμα αυτό είναι σπάνια (Armitage-Chan 2010). Είναι επίσης αξιοσημείωτο ότι υπάρχουν περιπτώσεις αναφυλαξίας, οι οποίες δε μπορούν να συσχετιστούν με γνωστό αιτιολογικό παράγοντα ή γεγονός (Choo et al. 2010).

Κλινικές εκδηλώσεις

Τα κλινικά συμπτώματα εξαρτώνται από το είδος του ζώου, την προηγούμενη ευαισθητοποίησή του σε αλλεργιογόνο, την ποσότητα του αλλεργιογόνου και την οδό έκθεσης στο αλλεργιογόνο (Schaer et al. 2005, Shmuel & Cortes 2013). Στην κλινική πράξη, οι σκύλοι προσκομίζονται συχνότερα με υπόταση και αιμορραγική διάρροια, ενώ συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα είναι λιγότερο συχνά (Quantz et al. 2009, Shmuel & Cortes 2013). Στις γάτες, παρόλο που τα δημοσιευμένα περιστατικά είναι ελάχιστα, η κυριότερη εκδήλωση της αναφυλαξίας είναι η αναπνευστική δυσχέρεια (Litster & Atwell 2006, Moore et al. 2007, Hume-Smith et al. 2011, Dowling 2014). Τα μη εντερικά συμπτώματα εκδηλώνονται αιφνιδίως και συνήθως είναι σοβαρότερα συγκριτικά με τοπική έκθεση στο δέρμα, και περιλαμβάνουν κυρίως εκδηλώσεις από το κυκλοφορικό και το αναπνευστικό σύστημα (Schaer et al. 2005, Kemp et al. 2008). Κατόπιν εισπνοής του υπεύθυνου αλλεργιογόνου, κυρίως επηρεάζεται το έντερο, σε συνδυασμό με δερματικές αντιδράσεις και βρογχόσπασμο καθώς και εκδηλώσεις από το ρινικό βλεννογόνο (Dowling 2014). Η τοπική επαφή του αλλεργιογόνου με το δέρμα εξωτερικά μπορεί να οδηγήσει σε δερματικά και συστηματικά συμπτώματα (Dowling 2014). Η ταχύτητα με την οποία χορηγείται το υπεύθυνο αλλεργιογόνο έχει επίσης σημασία, καθώς και αν το αλλεργιογόνο έχει υποστεί αραίωση (Schaer et al. 2005, Guedes et al. 2006, Armitage-Chan 2010). Το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ της έκθεσης στο αλλεργιογόνο και της έναρξης των συμπτωμάτων έχει συσχετιστεί με τη σοβαρότητα της αναφυλαξίας, τόσο στον άνθρωπο όσο και στα μικρά ζώα (Khan & Kemp 2011, Shmuel & Cortes 2013, Dowling 2014). Όσο πιο αιφνίδια είναι η εμφάνιση των συμπτωμάτων, τόσο αυξάνεται και η σοβαρότητά τους (Kemp et al. 2008, Khan & Kemp 2011). Τα συμπτώματα συνήθως εκδηλώνονται σε διάστημα 5-30 λεπτών, σε ορισμένες όμως περιπτώσεις μεσολαβούν αρκετές ώρες μέχρι την εκδήλωσή τους (Choo et al. 2010, Moore & HogenEsch 2010, Khan & Kemp 2011). Στον άνθρωπο αναφέρεται διφασική αντίδραση κατά την οποία ύστερα από την υποχώρηση των αρχικών συμπτωμάτων αυτά μπορεί να επανεμφανιστούν μέσα σε 1

anaphylaxis during surgery has been reported in a case of lung lobectomy in a heartworm-infected dog possibly due to accidental dissection of the parasite (Carter et al. 2011). The biggest problem during the perioperative period with anaesthetics, antibiotics, analgesics and other drugs is that they are administered in various combinations. Therefore it is difficult to identify the causative agent and consequently case reports regarding this matter are scarce (Armitage-Chan 2010). It is also worth mentioning that there might be cases of anaphylaxis which cannot be associated with a known causative agent or event (Choo et al. 2010).

Clinical manifestations

Clinical signs depend on animal species, previous sensitization to an allergen, amount of the allergen and route of exposure to the allergen (Schaer et al. 2005, Shmuel & Cortes 2013). In the clinical setting, dogs are most commonly admitted with hypotension and haemorrhagic diarrhoea, whereas respiratory signs are uncommon (Quantz et al. 2009, Shmuel & Cortes 2013). In cats, even though case reports are scarcer, the main manifestation of anaphylaxis is respiratory distress (Litster & Atwell 2006, Moore et al. 2007, Hume-Smith et al. 2011, Dowling 2014). The non-intestinal clinical signs emerge abruptly and are usually more severe compared to localized external exposure, and they include mostly cardiovascular and respiratory manifestations (Schaer et al. 2005, Kemp et al. 2008). When the responsible allergen has been inhaled, the intestine is mostly involved, combined with skin reactions and bronchoconstriction and manifestations from the nasal mucosae (Dowling 2014). Localised external contact with the allergen may lead to dermatological and systemic signs (Dowling 2014). The speed with which the inciting allergen is administered is also of importance as well as whether or not the allergen has been diluted (Schaer et al. 2005, Guedes et al. 2006, Armitage-Chan 2010). The time elapsing between exposure to the allergen and onset of clinical signs is associated with the severity of anaphylaxis both in humans and small animals (Khan & Kemp 2011, Shmuel & Cortes 2013, Dowling 2014). The more abruptly clinical signs manifest, the more severe they will be (Kemp et al. 2008, Khan & Kemp 2011). Clinical signs usually occur within 5-30 minutes, however in certain cases several hours may pass until clinical signs are evident (Choo et al. 2010, Moore & HogenEsch 2010, Khan & Kemp 2011). In human

έως και 72 ώρες (Sampson et al. 2006, Simons et al. 2011). Εκτός από διφασική αναφυλαξία, έχει παρατηρηθεί στον σκύλο και καθυστερημένη υπερευαισθησία τύπου III με εμφάνιση συμπτωμάτων ημέρες έως εβδομάδες μετά την έκθεση στο αλλεργιογόνο (Francis et al. 2007). Συγκεκριμένα, υπάρχει δημοσίευση που αφορά στην ενδοφλέβια χορήγηση ανθρώπινης αλβουμίνης σε 6 σκύλους οι οποίοι εκδήλωσαν συμπτώματα ύστερα από 5-13 ημέρες (Francis et al. 2007) και μια άλλη που αφορά περιστατικό σκύλου που εμφάνισε συμπτώματα την τρίτη ημέρα ύστερα από χορήγηση αντιοφικού ορού (Berdoulay et al. 2005).

Τα συμπτώματα (Πίνακας 1) συνήθως προέρχονται από το δέρμα, το πεπτικό (επικρατούν στους σκύλους), το καρδιαγγειακό, το αναπνευστικό (επικρατούν στις γάτες), το νευρικό σύστημα και τους οφθαλμούς (Shmuel & Cortes 2013, Dowling 2014). Οι εκδηλώσεις από το δέρμα δεν είναι τόσο συχνές στον σκύλο και τη γάτα όσο είναι στον άνθρωπο. Μπορεί να αποτελούν μέρος του αρχικού σταδίου της εκδήλωσης της αναφυλαξίας και μπορεί να συμπεριλαμβάνονται σε καθυστερημένου τύπου αντίδραση ή μπορεί και να μην εμφανιστούν καθόλου (Sampson et al. 2006, Quantz et al. 2009). Τα δερματολογικά συμπτώματα συχνά μπορεί να είναι πολύ ήπια ή μπορεί να μην γίνουν αντιληπτά λόγω του τριχώματος ή λόγω του χρωματισμού του δέρματος (Quantz et al. 2009). Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται το ερύθημα, ο κνησμός, η κνίδωση και το αγγειογενές οίδημα, το οποίο είναι και το συχνότερα παρατηρούμενο σύμπτωμα της αναφυλαξίας στο δέρμα και επικρατεί στον σκύλο (Armitage-Chan 2010, Shmuel & Cortes 2013, Dowling 2014). Ο κνησμός είναι συνήθως γενικευμένος, ενώ το αγγειογενές οίδημα παρατηρείται συνήθως στην κεφαλή, τα άκρα και την περιοχή των γεννητικών οργάνων (Francis et al. 2007, Girard & Leece 2010, Dowling 2014).

Τα συμπτώματα από το πεπτικό σύστημα είναι μη ειδικά και σε αυτά περιλαμβάνονται η ναυτία, ο έμετος και η διάρροια (Shmuel & Cortes 2013, Dowling 2014). Στον σκύλο επικρατούν τα συμπτώματα από το πεπτικό σύστημα και συχνά προκαλούνται από πυλαία υπέρταση (Lautt & Legare 1987, Richardson & Withrington 1987, Quantz et al. 2009). Υπάρχει δημοσίευση η οποία αναφέρει ότι η αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση και η μη φυσιολογική εικόνα της χοληδόχου κύστης στο υπερηχογράφημα κοιλίας σχετίζονται με αναφυλαξία (Quantz et al. 2009).

Το κύριο σύμπτωμα κυκλοφορικής προσβολής στον σκύλο και τη γάτα είναι η υπόταση λόγω της περιφερικής αγγειοδιαστολής και της αυξημένης διαπερατότητας του τοιχώματος των αγγείων που προκαλούνται από τους μεσολαβητές της φλεγμονής κατά τη διάρκεια της αναφυλαξίας. Η αυξημένη διαπερατότητα του τοιχώματος των αγγείων οδηγεί επίσης σε εξαγγείωση υγρών από τον ενδοαγγειακό στον εξωαγγειακό χώρο με αποτέλεσμα την υποογκαιμία. Αν αυτά παραταθούν, μπορεί να οδηγήσουν σε κυκλοφορική καταπληξία (σοκ), η οποία επιπλέον χα-

medicine a biphasic reaction has been described during which after the initial clinical signs have been controlled, they may reappear within 1 to 72 hours (Sampson et al. 2006, Simons et al. 2011). Other than biphasic anaphylaxis, delayed type III hypersensitivity reaction has been observed in dogs with manifestation of clinical signs up to days or weeks after exposure to the allergen (Francis et al. 2007). In particular, there is a paper regarding the intravenous infusion of human albumin in 6 dogs which evidenced clinical signs after 5-13 days (Francis et al. 2007) and another one regarding a case of a dog that manifested clinical signs on the third day after antivenom (anti-ophidic serum) had been administered (Berdoulay et al. 2005).

Clinical signs (Table 1) usually include dermatological, gastrointestinal (predominantly in dogs), cardiovascular, respiratory (predominantly in cats), neurological and ophthalmic manifestations (Shmuel & Cortes 2013, Dowling 2014). Dermatological signs are not as frequent in dogs and cats as they are in humans. These signs can be part of the initial stage during the manifestation of anaphylaxis and may be included in a delayed response or they may not be noted at all (Sampson et al. 2006, Quantz et al. 2009). These cutaneous responses are frequently very mild or may not be readily observed due to the fur coat or skin pigmentation (Quantz et al. 2009). Dermatological signs include erythema, pruritus, urticarial and angioedema which is the most commonly observed skin manifestation of anaphylaxis and predominates in dogs (Armitage-Chan 2010, Shmuel & Cortes 2013, Dowling 2014). Pruritus is usually generalised whereas angioedema is most commonly observed on the head, limbs and genitalia (Francis et al. 2007, Girard & Leece 2010, Dowling 2014).

Clinical signs from the gastrointestinal tract are nonspecific, and include nausea, vomiting and diarrhoea (Shmuel & Cortes 2013, Dowling 2014). In dogs, gastrointestinal signs predominate and are usually caused by portal hypertension (Lautt & Legare 1987, Richardson & Withrington 1987, Quantz et al. 2009). There is a published paper which reports that increased alanine aminotransferase and abnormalities in gallbladder imaging during abdominal ultrasonography have been attributed to anaphylaxis (Quantz et al. 2009).

The main manifestation of cardiovascular compromise in both dogs and cats is systemic hypotension due to peripheral vasodilation and increased vascular permeability caused by inflammatory mediators during anaphylaxis.

Πίνακας 1. Κλινικά συμπτώματα της αναφυλαξίας.

δερματολογικά	πεπτικά	κυκλοφορικά	αναπνευστικά	νευρολογικά	οφθαλμικά
ερύθημα	ναυτία*	συστηματική υπόταση	βρογχόσπασμος	γενικευμένη μυϊκή αδυναμία	οφθαλμικός κνησμός
κνησμός	έμετος*	υποογκαιμία	δύσπνοια**	αταξία	υπεραιμία επιπεφυκότα
κνίδωση	διάρροια*	κυκλοφορική καταπληξία	συριγμός	αλλαγή συμπεριφοράς	βλεφαρίτιδα
αγγιογενές οίδημα*		ωχροί βλεννογόνοι	ταχύπνοια	επιληπτικές κρίσεις	χύμωση
		αυξημένος χρόνος αναπλήρωσης των τριχοειδών	οίδημα λάρυγγα	λιποθυμικές κρίσεις	δακρύρροια
		ασθενής σφυγμός	πταρμός	κατάπτωση	
		υποθερμία	κοιλιακή αναπνοή		
		αρρυθμίες	κυάνωση		
		καρδιακή ανακοπή	αναπνευστική ανεπάρκεια**		

*επικρατούν στο σκύλο

**επικρατούν στη γάτα

ρακτηρίζεται από ωχρούς βλεννογόνους, αυξημένο χρόνο αναπλήρωσης των τριχοειδών, ασθενή σφυγμό και υποθερμία. Εξαιτίας της υποογκαιμίας αναμένεται ταχυκαρδία, ωστόσο ενίοτε εμφανίζεται βραδυκαρδία λόγω διέγερσης του αντανακλαστικού Bezold-Jarich, το οποίο ενεργοποιείται σε περιπτώσεις υποογκαιμίας (Armitage-Chan 2010). Επιπλέον, μπορεί να εμφανιστούν αρρυθμίες ή ακόμα και καρδιακή ανακοπή (Shmuel & Cortes 2013).

Στα κύρια αναπνευστικά συμπτώματα στα μικρά ζώα συμπεριλαμβάνονται ο βρογχόσπασμος, η δύσπνοια, ο βήχας, ο συριγμός και η ταχύπνοια (Armitage-Chan 2010, Shmuel & Cortes 2013, Dowling 2014). Επιπλέον, μπορεί να υπάρχει οίδημα του λάρυγγα, πταρμός και σε σοβαρές περιπτώσεις κοιλιακού τύπου αναπνοή, κυάνωση και αναπνευστική ανεπάρκεια (Shmuel & Cortes 2013, Dowling 2014). Στις γάτες η δύσπνοια είναι το πρώτο σύμπτωμα της αναφυλαξίας, η οποία μπορεί να προέρχεται από οίδημα του λάρυγγα και του φάρυγγα, βρογχόσπασμο και αυξημένη έκκριση βλέννης (Hume-Smith et al. 2011, Dowling 2014). Στον άνθρωπο, ασθενείς με ιστορικό αναπνευστικού νοσήματος μπορεί να εκδηλώσουν εντονότερα τα αναπνευστικά συμπτώματα, ωστόσο δεν έχει αποδειχθεί ότι αυτές οι ομάδες ασθενών είναι πιο ευπαθείς ως προς την εκδήλωση αναφυλαξίας (Shmuel & Cortes 2013).

Τα νευρολογικά και οφθαλμικά συμπτώματα είναι σπανιότερα στην κλινική πράξη συγκριτικά με τα υπόλοιπα συμπτώματα που περιγράφηκαν παραπάνω. Τα νευρολογικά συμπτώματα στα μικρά ζώα περιλαμβάνουν γενικευμένη μυϊκή αδυναμία, αταξία, μεταβολές συμπεριφοράς, απώλεια συνείδησης και κατάπτωση, που σχετίζονται με την υπόταση (Quantz 2009, Hume-Smith et al. 2011, Shmuel & Cortes 2013, Dowling 2014, Rostaher et al. 2017). Τα οφθαλμικά συμπτώματα στον σκύλο και τη γάτα μπορεί να περιλαμβάνουν οφθαλμικό κνησμό, υπεραιμία του επιπεφυκότα, βλεφαρίτιδα, χύμωση και δακρύρροια (Hume-Smith et al. 2011, Shmuel & Cortes 2013).

Increased vascular permeability also leads to fluid extravasation from the intravascular to the extravascular space resulting in hypovolemia. If prolonged, this can lead to circulatory collapse (shock) which is further characterized by pale mucous membranes, increased capillary refill time, weak pulse and hypothermia. Tachycardia is anticipated due to hypovolemia, however sometimes bradycardia is observed due to stimulation of the Bezold-Jarich reflex which is activated in cases of hypovolemia (Armitage-Chan 2010). As well, cardiac arrhythmias or even cardiac arrest may occur (Shmuel & Cortes 2013).

Main respiratory signs in small animals include bronchoconstriction, dyspnoea, coughing, stridor and tachypnoea (Armitage-Chan 2010, Shmuel & Cortes 2013, Dowling 2014). Moreover, there may be laryngeal oedema, sneezing and in severe cases abdominal breathing, cyanosis and respiratory failure (Shmuel & Cortes 2013, Dowling 2014). In cats, dyspnoea is the first sign of anaphylaxis which can be caused by laryngeal and pharyngeal oedema, bronchoconstriction and increased mucus secretion (Hume-Smith et al. 2011, Dowling 2014). Humans with a history of respiratory disease may develop more severe respiratory signs even though it has not been proven that these patients are more susceptible to anaphylaxis (Shmuel & Cortes 2013).

Neurological and ophthalmic signs are rarer in clinical practice, compared to the symptoms described above. Neurological signs in small animals include generalised neuromuscular weakness, ataxia, changes in behaviour, seizures, syncope or hypotonia which are related to hypotension (Quantz 2009, Hume-Smith et al. 2011, Shmuel & Cortes 2013, Dowling 2014, Rostaher et al.

Table 1. Clinical signs of anaphylaxis.

dermatological	gastrointestinal	cardiovascular	respiratory	neurological	ophthalmic
erythema	nausea*	systemic hypotension	bronchoconstriction	weakness	ocular pruritus
pruritus	vomiting*	hypovolemia	dyspnoea**	ataxia	conjunctival hyperaemia
urticarial	diarrhoea*	collapse	stridor	altered behaviour	blepharitis
angioedema*		pale mucous membranes	tachypnoea	seizures	chemosis
		increased capillary refill	laryngeal oedema	syncope	lacrimation
		weak pulse	sneezing	hypotonia	
		hypothermia	abdominal breathing		
		arrhythmias	cyanosis		
		cardiac arrest	respiratory failure**		

*predominating in dogs

**predominating in cats

Διάγνωση

Η κλινική διάγνωση της αναφυλαξίας αποτελεί πρόκληση, όχι μόνο λόγω της έλλειψης ειδικών παθογνωμονικών συμπτωμάτων, αλλά επίσης εξαιτίας του μεγάλου φάσματος των κλινικών εκδηλώσεων (Shmuel & Cortes 2013). Στον άνθρωπο έχουν τεθεί κριτήρια για διαγνωσθεί αναφυλαξία (Sampson et al. 2006). Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω έρευνες για τη χρήση τέτοιων κριτηρίων στην κτηνιατρική (Shmuel & Cortes 2013). Στην κλινική πράξη, στα μικρά ζώα πολύ χρήσιμες μπορεί να φανούν πληροφορίες από το ιστορικό, όπως προηγούμενη αντίδραση σε εμβολιασμούς, κατανάλωση τροφίμων, νύγματα εντόμων, καθώς και πρόσφατες μεταγγίσεις ή χορήγηση αντιβιοτικών, αναισθητικών και άλλων φαρμάκων, καθώς και ο χρόνος που μεσολάβησε μεταξύ της έκθεσης σε γνωστό αντιγόνο και της εμφάνισης των συμπτωμάτων (Shmuel & Cortes 2013). Αυτές οι πληροφορίες σε συνδυασμό με την ενδεχόμενη αιφνίδια εμφάνιση των συμπτωμάτων, συχνά αποτελούν τις μοναδικές ενδείξεις αναφυλαξίας (Sampson et al. 2006, Shmuel & Cortes 2013). Αλλεργικές δοκιμές με ενδοδερμική έγχυση διαφόρων παραγόντων έχουν χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα, και σε περιπτώσεις που χρειάζεται άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση όπως κατά την περιεχειρητική περίοδο, τέτοιες δοκιμές δεν έχουν πρακτική αξία (Armitage-Chan 2010). Μέτρηση των επιπέδων της τρυπτάσης και της ισταμίνης στο αίμα γίνεται στον άνθρωπο για τη διάγνωση της αναφυλαξίας (Sampson et al. 2006, Khan & Kemp 2011). Στα ζώα συντροφιάς έχουν περιορισμένη εφαρμογή, μάλλον λόγω του περιορισμένου χρονικού διαστήματος στο οποίο πρέπει να μετρηθούν. Επομένως, είναι μη πρακτικές σε επείγοντα περιστατικά, καθώς δεν υπάρχουν αποδείξεις για τη χρησιμότητά τους στα ζώα συντροφιάς (Sampson et al. 2006, Schwartz 2006, Quantz et al. 2009, Mi et al. 2014).

Από όλα τα παραπάνω, συμπεραίνουμε ότι η διάγνωση βασίζεται στο ιστορικό και τα συμπτώματα. Η χρήση

2017). Ophthalmic signs, both in dogs and cats may include ocular pruritus, conjunctival hyperaemia, blepharitis, chemosis and lacrimation (Hume-Smith et al. 2011, Shmuel & Cortes 2013).

Diagnosis

Clinical diagnosis of anaphylaxis can be challenging, not only due to the lack of specific pathognomonic clinical signs, but also due to the wide spectrum of clinical manifestations (Shmuel & Cortes 2013). There are criteria in humans that need to be met in order to diagnose anaphylaxis (Sampson et al. 2006). However, further studies are required in order to use such criteria in veterinary medicine (Shmuel & Cortes 2013). In small animal practice, information from the clinical history can be very useful, such as previous reactions to vaccinations, food, insect bites as well as recent transfusions or administration of antibiotics, anaesthetic agents, and other drugs as well as the time between the exposure to a known antigen and symptoms manifested (Shmuel & Cortes 2013). Such information combined with possibly abrupt manifestation of clinical signs can often be the only evidence of anaphylaxis (Sampson et al. 2006, Shmuel & Cortes 2013). Allergy testing by intradermal injection of various possible agents has low sensitivity and specificity, and in cases when management should be undertaken immediately such as during the perioperative period, such testing has no practical value (Armitage-Chan 2010). Tryptase and histamine blood levels are measured in humans in order to diagnose anaphylaxis (Sampson et al. 2006, Khan & Kemp 2011). This has limited

άλλων διαγνωστικών εργαλείων όπως η μέτρηση των επιπέδων βιοδεικτών στο αίμα ή η ενδοδερμική δοκιμή σπάνια γίνονται λόγω χαμηλής ευαισθησίας και ειδικότητας στη διάγνωση και την πρόγνωση αναφυλακτικής αντίδρασης.

Θεραπεία

Η αναφυλαξία αποτελεί επείγουσα κατάσταση (Simons 2009, Armitage-Chan 2010, Dowling 2014). Η θεραπευτική αντιμετώπιση πρέπει να είναι άμεση και επιθετική διότι περιστατικά τα οποία μπορεί αρχικά να μη φαίνονται απειλητικά για τη ζωή του ζώου μπορεί να οδηγήσουν στον θάνατο μέσα σε λίγα λεπτά (Sampsons et al. 2006, Shmuel & Cortes 2013, Dowling 2014). Οι θεραπευτικές επιλογές που υπάρχουν για την αναφυλακτική αντίδραση (Πίνακας 2) βασίζονται στην εμπειρία του κτηνιάτρου και εξαρτώνται από τα συμπτώματα και τις προτιμήσεις του κτηνιάτρου. Συνήθως η θεραπεία ξεκινά με την απομάκρυνση ή τη διακοπή του υποτιθέμενου παράγοντα (Shmuel & Cortes 2013). Ωστόσο, όταν ένας σκύλος ή μια γάτα προσκομίζεται με αναφυλακτικό σοκ που μπορεί να οδηγήσει σε καρδιοαναπνευστική κατάρρευση, εφαρμόζονται οι οδηγίες RECOVER, οι οποίες περιλαμβάνουν την ταχεία αξιολόγηση των αεραγωγών, της αναπνοής και του κυκλοφορικού, προκειμένου να αποκλειστεί η καρδιοαναπνευστική ανακοπή (Sampson et al. 2006, Fletcher et al. 2012, Shmuel & Cortes 2013).

Το φάρμακο επιλογής είναι η αδρεναλίνη. Η αδρεναλίνη παράγεται φυσιολογικά από τη μυελώδη μοίρα των επινεφριδίων και εκκρίνεται σε καταστάσεις απειλητικές για τη ζωή του ζώου (Mink et al. 1998, Bautista et al. 2002, Mink et al. 2004, Mathews 2006, Sampson et al. 2006, Kemp et al. 2008, Simons 2009, Simons et al. 2011, Fletcher et al. 2012, Dowling 2014). Ως φάρμακο στην αντιμετώπιση της αναφυλαξίας, η αδρεναλίνη χρησιμοποιείται κυρίως για τη δράση που έχει κατά κύριο λόγο στο καρδιαγγειακό σύστημα και στις λείες μυϊκές ίνες (Shmuel & Cortes 2013) ενεργοποιώντας τους α- και β-αδρενεργικούς υποδοχείς (Gu et al. 1999). Η επίδραση που έχει στους α-αδρενεργικούς υποδοχείς προκαλεί αγγειοσύσπαση με αποτέλεσμα την αύξηση της περιφερικής αγγειακής αντίστασης, την αύξηση της αρτηριακής πίεσης και τη μείωση του οιδήματος στους αεραγωγούς (Gu et al. 1999). Η ενεργοποίηση των β-αδρενεργικών υποδοχέων έχει ως αποτέλεσμα θετική ινοτρόπο και χρονοτρόπο δράση (μέσω των β1-αδρενεργικών υποδοχέων) στο μυοκάρδιο, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η καρδιακή παροχή (Gu et al. 1999, Kemp et al. 2008). Εκτός της διαχείρισης των καρδιαγγειακών συμπτωμάτων, η αδρεναλίνη προκαλεί βρογχοδιαστολή, καταστέλλει την απελευθέρωση των μεσολαβητών της φλεγμονής και μειώνει την κνίδωση (μέσω των β2-αδρενεργικών υποδοχέων) (Gu et al. 1999, Kemp et al. 2008,

application in companion animals possibly due to the limited time frame during which they should be measured. Therefore, they are impractical in emergency cases, as long as there is no evidence to support their usefulness in companion animals (Sampson et al. 2006, Schwartz 2006, Quantz et al. 2009, Mi et al. 2014).

From the above, diagnosis is based on history and clinical findings. The use of other diagnostic tools like identification of biomarkers or skin sensitivity test is rarely performed due to low sensitivity or low specificity to diagnose or predict an anaphylactic reaction.

Treatment

Anaphylaxis is a medical emergency (Simons 2009, Armitage-Chan 2010, Dowling 2014). Immediate and aggressive treatment strategies must be taken as cases that may not initially seem life-threatening could be fatal within minutes (Sampsons et al. 2006, Shmuel & Cortes 2013, Dowling 2014). Treatment options (Table 2) for anaphylaxis are based on the experience of the clinician and depend on the symptoms and clinician's preferences. Usually the treatment begins with removal or discontinuation of the suspected agent (Shmuel & Cortes 2013). However, when a dog or a cat is presented with anaphylactic shock that may lead in cardiorespiratory collapse the RECOVER guidelines can be followed including rapid evaluation of the airway, breathing and circulation in order to rule out cardiopulmonary arrest (Sampson et al. 2006, Fletcher et al. 2012, Shmuel & Cortes 2013).

The drug of choice is adrenaline. Adrenaline is naturally produced by the adrenal medulla and is secreted in life-threatening situations from the adrenal glands (Mink et al. 1998, Bautista et al. 2002, Mink et al. 2004, Mathews 2006, Sampson et al. 2006, Kemp et al. 2008, Simons 2009, Simons et al. 2011, Fletcher et al. 2012, Dowling 2014). As a medication during management of anaphylaxis, adrenaline is mainly used for its effect on the cardiovascular system and smooth muscle cells (Shmuel & Cortes 2013) by activating alpha- and beta receptors (Gu et al. 1999). Its effect on the alpha-adrenergic receptors results in vasoconstriction, leading to increase in peripheral vascular resistance, increase in systemic arterial pressure and reduction of airway oedema (Gu et al. 1999). The activation of beta-adrenergic receptors results in positive inotropic and chronotropic effect (via beta-1-adrenergic receptors) on the myocardium, resulting in increase in cardiac output (Gu et al. 1999, Kemp et al. 2008). Other

Πίνακας 2. Φάρμακα και οδοί χορήγησης για τη θεραπεία της αναφυλαξίας.

φάρμακα	οδοί χορήγησης	σχόλια
αδρεναλίνη	2,5-5 $\mu\text{g kg}^{-1}$ IV 10 $\mu\text{g kg}^{-1}$ IM (Dowling 2014)	Εφόσον απαραίτητο, μπορεί να επαναληφθεί ανά 5-15 λεπτά.
	0,05 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ (Dowling 2014)	Συνεχής στάγδην έγχυση. Να ρυθμίζεται ανάλογα με το αποτέλεσμα ανά 15 λεπτά.
δεξαμεθαζόνη	0,1-0,5 mg kg^{-1} IV (Shmuel & Cortes 2013)	
πρεδνιζολόνη	0,5-1 mg kg^{-1} IV, IM (Shmuel & Cortes 2013)	Επίσης, από το στόμα για ήπια συμπτώματα.
νατριούχος σουκινική μεθυλοπρεδνιζολόνη	2 mg kg^{-1} IV, IM (Shmuel & Cortes 2013)	Αργά ενδοφλέβια. Κίνδυνος σοβαρής υπότασης σε ταχεία έγχυση.
διφαινυδραμίνη	σκύλος: 0,5-1 mg kg^{-1} IV ή 1-4 mg kg^{-1} per os, IM γάτα: 0,5-2 mg kg^{-1} per os, IM (Shmuel & Cortes 2013)	Μπορεί να επαναληφθεί ανά 8-12 ώρες. Δεν είναι διαθέσιμη στην Ελλάδα.
ρανιτιδίνη	0,5-2,5 mg kg^{-1} IV, SC, per os (Shmuel & Cortes 2013)	
αμινοφυλλίνη	5-10 mg kg^{-1} IM ή αργή IV εφάπαξ χορήγηση (Shmuel & Cortes 2013)	
αλβουτερόλη (σαλβουταμόλη)	90 μg ανά ψεκασμό (Shmuel & Cortes 2013)	Έως τρεις φορές.
δοπαμίνη	5-10 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ (Shmuel & Cortes 2013)	Συνεχής στάγδην έγχυση. Να ρυθμίζεται με βάση το αποτέλεσμα ανά 15 λεπτά.
ατροπίνη	0,02-0,04 mg kg^{-1} IV (Shmuel & Cortes 2013)	
κρυσταλλοειδή	σκύλος: έως 90 $\text{ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ γάτα: έως 60 $\text{ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ (Shmuel & Cortes 2013)	
οξυγόνο	flow-by, τέντα, ενδορρινικός καθετήρας, κλωβός οξυγόνου (Fletcher et al. 2012, Shmuel & Cortes 2013)	

Shmuel & Cortes 2013). Οι παρενέργειες που αναφέρονται κατόπιν έγχυσης αδρεναλίνης περιλαμβάνουν ωχρούς βλεννογόνους και νευρικότητα, τα οποία είναι συνήθως ήπια και παρατηρούνται εντός λεπτών μετά τη χορήγηση. Στις πιο σοβαρές παρενέργειες περιλαμβάνεται η ισχαιμία του μυοκαρδίου, η κρίση υπέρτασης, οι κοιλιακές αρρυθμίες και το πνευμονικό οίδημα. Αυτές ωστόσο συνήθως οφείλονται σε υπερδοσία (Shmuel & Cortes 2013).

Οι προτεινόμενες δόσεις πριν εγκατασταθεί κυκλοφορική καταπληξία είναι 2,5-5 mg kg^{-1} ενδοφλεβίως (IV) από διάλυμα 1/1000 (1 mg ml^{-1}) ή 10 mg kg^{-1} ενδομυϊκώς (IM) (Dowling 2014). Εφόσον χρειάζεται, μπορεί να επαναληφθεί η έγχυση ανά 5-15 λεπτά (Shmuel & Cortes 2013). Η αδρεναλίνη μπορεί να χορηγηθεί επίσης υποδορίως (SC) (Mink et al. 1998, Gu et al. 1999, Mink et al. 2004, Sampson et al. 2006, Dowling 2014), αν και αυτή η οδός χορήγησης θα πρέπει να αποφεύγεται, καθώς η απορρόφηση είναι αργή. Επιπλέον, οι χαμηλές συγκεντρώσεις αδρεναλίνης στους ιστούς μπορεί να οδηγήσουν σε αγγειοδιαστολή και να διεγείρουν την απελευθέρωση μεσολαβητών της

than managing cardiovascular signs, adrenaline results in bronchodilation, suppression of the release of inflammatory mediators and reduction of urticarial (via beta-2-adrenergic receptors) (Gu et al. 1999, Kemp et al. 2008, Shmuel & Cortes 2013). Side effects reported following adrenaline injections include pale mucous membranes and nervousness, which are usually mild and observed within minutes of administration. More severe side effects include myocardial ischemia, hypertensive crisis, ventricular arrhythmias and pulmonary oedema. However, these are usually attributed to overdose (Shmuel & Cortes 2013).

Recommended doses prior to circulatory collapse are at 2.5-5 mg kg^{-1} as an intravenous (IV) injection from a solution of 1/1000 (1 mg ml^{-1}) or 10 mg kg^{-1} by intramuscular (IM) injection (Dowling 2014). If necessary, the injection can be repeated every 5-15 minutes (Shmuel & Cortes 2013). Adrenaline can also be injected by subcuta-

Table 2. Drugs and administration routes for the management of anaphylaxis.

drugs	administration routes	comments
adrenaline	2.5-5 $\mu\text{g kg}^{-1}$ IV 10 $\mu\text{g kg}^{-1}$ IM (Dowling 2014)	If necessary, it can be repeated every 5-15 minutes.
	0.05 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ (Dowling 2014)	Constant rate infusion. Titrate to effect every 15 minutes.
dexamethasone	0.1-0.5 mg kg^{-1} IV (Shmuel & Cortes 2013)	
prednisolone	0.5-1 mg kg^{-1} IV, IM (Shmuel & Cortes 2013)	Also, per os for mild clinical signs.
methylprednisolone sodium succinate	2 mg kg^{-1} IV, IM (Shmuel & Cortes 2013)	Slowly intravenously. Risk of deteriorating hypotension if infused fast.
diphenhydramine	dogs: 0.5-1 mg kg^{-1} IV or 1-4 mg kg^{-1} per os, IM cats: 0.5-2 mg kg^{-1} per os, IM (Shmuel & Cortes 2013)	Can be repeated in 8-12 hours. Not available in Greece.
ranitidine	0.5-2.5 mg kg^{-1} IV, SC, per os (Shmuel & Cortes 2013)	
aminophylline	5-10 mg kg^{-1} IM or slow IV bolus (Shmuel & Cortes 2013)	
albuterol (salbutamol)	90 μg per spraing (Shmuel & Cortes 2013)	Up to three times.
dopamine	5-10 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ (Shmuel & Cortes 2013)	Constant rate infusion. Titrate to effect every 15 minutes.
atropine	0.02-0.04 mg kg^{-1} IV (Shmuel & Cortes 2013)	
crystalloids	dogs: up to 90 $\text{ml kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ cats: up to 60 $\text{ml kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ (Shmuel & Cortes 2013)	
oxygen	flow-by, tent, nasal cannulas, oxygen cage (Fletcher et al. 2012, Shmuel & Cortes 2013)	

φλεγμονής (Mink et al. 2004, Dowling 2014). Οι Mink et al. (2004) έδειξαν ότι η μέση αρτηριακή πίεση, ο όγκος παλμού, η καρδιακή παροχή και το έργο της καρδιάς ήταν πολύ μεγαλύτερα στη συνεχή στάγδην έγχυση συγκριτικά με την εφάπαξ χορήγηση. Έτσι, σε περιπτώσεις όπου το ζώο προσκομίζεται σε κατάσταση κυκλοφορικής καταπληξίας η προτεινόμενη χορήγηση είναι με συνεχή στάγδην έγχυση, με ρυθμό 0,05 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ με ρύθμιση της δόσης αναλόγως του αποτελέσματος (Mink et al. 1998, Mink et al. 2004, Dowling 2014). Ωστόσο, άλλη αναφορά έδειξε ότι σε ζώα με εκδηλώσεις αναφυλαξίας στα οποία έχει εγκατασταθεί κυκλοφορική καταπληξία και επομένως έχει προηγηθεί η απελευθέρωση μεσολαβητών της φλεγμονής, εγχύσεις αδρεναλίνης IV, IM ή SC δεν έχουν κανένα αποτέλεσμα στην αντιστροφή της καρδιαγγειακής κατάρρευσης (Mink et al. 1998, Bautista et al. 2002, Mink et al. 2004).

Το δεύτερο επίπεδο της διαχείρισης περιλαμβάνει άλλα φάρμακα. Ωστόσο, ο ρόλος τους στη διαχείριση της αναφυλαξίας δεν έχει τεκμηριωθεί. Αυτά περιλαμβάνουν αντιισταμινικά, κορτικοστεροειδή, βρογχοδιασταλτικά,

neous (SC) route (Mink et al. 1998, Gu et al. 1999, Mink et al. 2004, Sampson et al. 2006, Dowling 2014), however it should be avoided considering that absorption is delayed. Furthermore, low levels of adrenaline in tissues may lead to vasodilation and stimulate the secretion of inflammatory mediators (Mink et al. 2004, Dowling 2014). Mink et al (2004) showed that mean arterial pressure, pulse volume, cardiac output and cardiac work were increased in constant rate infusions compared to bolus injections. Therefore, in cases admitted in a state of shock, the recommended administration is by constant rate infusion, at a rate of 0.05 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ with the dose titrated to clinical response (Mink et al. 1998, Mink et al. 2004, Dowling 2014). However, a different report showed that in animals with manifestations of anaphylaxis in which shock has been established and release of inflammatory mediators has already occurred, IV, IM or SC infusions are ineffective in

αγγειοσυσπαστικά και αντιχολινεργικά (Lautt & Legare 1987, Silverman et al. 1988, Armitage-Chan 2010, Choo et al. 2010, Dowling 2014).

Τα αντισταμινικά χρησιμοποιούνται κατά κύριο λόγο για την αντιμετώπιση του κνησμού, της κνίδωσης και της ρινίτιδας, δηλαδή των συμπτωμάτων που προέρχονται από το δέρμα και τους βλεννογόνους και όχι τόσο για τα σοβαρά συστηματικά συμπτώματα της αναφυλαξίας (Simons et al. 2011). Γενικά χρησιμοποιούνται πρώτης γενιάς (H1) ή δεύτερης γενιάς (H2) αντισταμινικά. Στα πρώτης γενιάς H1-αντισταμινικά συμπεριλαμβάνονται η διφαινυδραμίνη, η χλωροφαινυραμίνη, η κυπροεπταδίνη και η υδροξυζίνη (Silverman et al. 1988, Viscasillas et al. 2011, Shmuel & Cortes 2013, Dowling 2014). Θεωρούνται λιγότερο ασφαλή σε σχέση με τα δεύτερης γενιάς αντισταμινικά και αυτό επειδή διέρχονται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και μπορεί να προκαλέσουν συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα, όπως κόπωση, λήθαργο και γνωστική δυσλειτουργία, καθώς και συμπτώματα από το πεπτικό, όπως έμετο, διάρροια και ανορεξία (Shmuel & Cortes 2013). Τα δεύτερης γενιάς αντισταμινικά, στα οποία περιλαμβάνονται η λορατιδίνη, η φεξοφεναδίνη και η σεριριζίνη, θεωρούνται ασφαλέστερα, ωστόσο δεν είναι εμπορικά διαθέσιμα σε μορφές για περεντερική χορήγηση. Παρόλο που τα H2-αντισταμινικά θεωρούνται ασφαλέστερα από τα H1, γενικά θεωρείται ότι δεν έχουν αποτέλεσμα, τουλάχιστον μόνα τους, στην αντιμετώπιση της αναφυλαξίας, με εξαίρεση τον περιορισμό των συμπτωμάτων από το πεπτικό σύστημα (Shmuel & Cortes 2013, Dowling 2014). Γενικά για τα αντισταμινικά δεν υπάρχουν δημοσιευμένες εργασίες που να τεκμηριώνουν όφελος από τη χρήση τους ως θεραπεία της αναφυλαξίας στα ζώα συντροφιάς. Ωστόσο, έχουν προταθεί η διφαινυδραμίνη 0,5-1 mg kg⁻¹ IV, ενώ για χορήγηση IM ή από το στόμα, στον σκύλο συστήνεται σε δόση 1-4 mg kg⁻¹ και στη γάτα σε δόση 0,5-2 mg kg⁻¹. Οι χορηγήσεις μπορούν να επαναληφθούν μετά από 8-12 ώρες (Shmuel & Cortes 2013).

Τα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται ευρέως στις αλλεργικές αντιδράσεις, γεγονός που οδήγησε στην ενσωμάτωσή τους στην αντιμετώπιση της αναφυλαξίας σε βαθμό που κάποιες φορές εσφαλμένα αποτελούν φάρμακο πρώτης επιλογής, καθώς δεν υπάρχουν δημοσιεύσεις που να τεκμηριώνουν τη χρήση τους (Sampson et al. 2006, Choo et al. 2010, Girard & Leece 2010). Αποτρέπουν τον σχηματισμό αραχιδονικού οξέος και προστανοειδών, καταστέλλοντας έτσι τα συμπτώματα της καθυστερημένης αντίδρασης, ωστόσο κάτι τέτοιο δεν έχει τεκμηριωθεί (Sampson et al. 2006, Dowling 2014). Επιπλέον, τα κορτικοστεροειδή δρουν καθυστερημένα, περίπου 4-6 ώρες, ανεξάρτητα από την οδό χορήγησης, οπότε δεν έχουν αποτέλεσμα στα αρχικά στάδια της αναφυλαξίας, τα οποία μπορεί να απειλούν

reversing cardiovascular collapse (Mink et al. 1998, Bautista et al. 2002, Mink et al. 2004).

The second level of management includes other drugs. However, their role in managing anaphylaxis has not been substantiated. These include antihistamines, corticosteroids, bronchodilators, vasopressors, and anticholinergics (Lautt & Legare 1987, Silverman et al. 1988, Armitage-Chan 2010, Choo et al. 2010, Dowling 2014).

Antihistamine agents are mainly used to manage pruritus, urticaria, and rhinitis, symptoms originating from the skin and mucosae and not for severe systemic manifestations of anaphylaxis (Simons et al. 2011). In general, first-generation (H1) or second-generation (H2) antihistamines are used. First-generation H1-antihistamines include diphenhydramine, chlorpheniramine, cyproheptadine and hydroxyzine (Silverman et al. 1988, Viscasillas et al. 2011, Shmuel & Cortes 2013, Dowling 2014). They are considered to be less safe compared to second-generation antihistamine drugs because they cross the blood-brain barrier and may cause clinical signs from the central nervous system, such as fatigue, lethargy and cognitive dysfunction, as well as clinical signs from the digestive tract, such as vomiting, diarrhoea or anorexia (Shmuel & Cortes 2013). Second-generation antihistamines, including loratadine, fexofenadine and cetirizine are considered to be safer; however, they are not available for parenteral use. Even though H2-antihistamines are considered to be safer than H1, they are generally considered to be ineffective, at least as sole agents, in managing anaphylaxis except for limiting manifestations from the digestive tract (Shmuel & Cortes 2013, Dowling 2014). In general, there have been no published reports about antihistamines that may substantiate any benefit from using them in managing anaphylaxis in companion animals. However, diphenhydramine has been recommended at 0.5-1 mg kg⁻¹ IV, whereas for IM or oral administration in dogs it is recommended at 1-4 mg kg⁻¹ and for cats at 0.5-2 mg kg⁻¹. Repeated doses can be administered after 8-12 hours (Shmuel & Cortes 2013).

Corticosteroids are widely used in allergic reactions, which have led to their integration in managing anaphylaxis to the point that they are sometimes used erroneously as first choice drugs, considering that there are no publications to substantiate this (Sampson et al. 2006, Choo et al. 2010, Girard & Leece 2010). They prevent arachidonic acid and prostanoid formation, therefore suppressing the clinical signs of delayed reaction; however, this has not yet been substantiated (Sampson et al. 2006, Dowling 2014). Moreover, corticosteroids have a

τη ζωή του ζώου (Shmuel & Cortes 2013, Dowling 2014). Γενικά χορηγούνται σε μία δόση εφάπαξ (Choo et al. 2010). Επιπλέον, αποτελούν κατηγορία φαρμάκων που έχει αναφερθεί πως μπορεί να προκαλέσει αναφυλαξία. Μάλιστα, υπάρχει δημοσίευση περιστατικού θανάτου σκύλου που αποδόθηκε σε αναφυλακτοειδή αντίδραση μετά τη χορήγηση δεξαμεθαζόνης (Schaer et al. 2005). Η δεξαμεθαζόνη χορηγείται σε δόση 0,1-0,5 mg kg⁻¹ IV, η πρεδνιζολόνη σε δόση 10-25 mg kg⁻¹ IV και η μεθυλοπρεδνιζολόνη σε δόση 30 mg kg⁻¹ IV. Η πρεδνιζολόνη μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα σε δόση 0,5-1 mg kg⁻¹ προκειμένου να ελέγξει πολύ ήπια συμπτώματα (Shmuel & Cortes 2013, Dowling 2014).

Σε ορισμένα περιστατικά, είτε σε ζώα είτε στον άνθρωπο, στα οποία έχει εκδηλωθεί στο παρελθόν επεισόδιο αναφυλαξίας, συστήνεται προληπτική χορήγηση αντιισταμινικών ή κορτικοστεροειδών (Armitage-Chan 2010, Choo et al. 2010, Girard & Leece 2010). Μια τέτοια ενέργεια ωστόσο δεν αποτρέπει την εμφάνιση αναφυλαξίας, αλλά αμβλύνει τη φυσιολογική συστηματική αντίδραση του οργανισμού (Shmuel & Cortes 2013). Έτσι, παρά την ευρεία προληπτική χρήση τους στον άνθρωπο, τα αντιισταμινικά ή/και τα κορτικοστεροειδή δεν έχουν τεκμηρίωση ότι βοηθούν στην περιεγχειρητική περίοδο (Kroigaard et al. 2007, Liccardi et al. 2008).

Τα βρογχοδιασταλτικά, όπως η αλβουτερόλη και η αμινοφυλλίνη, μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν, κυρίως για την αντιμετώπιση συμπτωμάτων από το αναπνευστικό. Η αλβουτερόλη ανήκει στους β₂-αδρενεργικούς αγωνιστές και συνήθως χορηγείται με εκνέφωση μέσω της αναπνευστικής οδού (Simons et al. 2011). Μπορεί να είναι χρήσιμη σε συμπτώματα από το κατώτερο αναπνευστικό, αλλά είναι αναποτελεσματική σε περίπτωση οιδήματος του λάρυγγα ή της τραχείας. Η αμινοφυλλίνη μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί καθώς αυξάνει την ενδογενή παραγωγή αδρεναλίνης και προκαλεί χαλάρωση των λείων μυϊκών ινών του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (Shmuel & Cortes 2013). Τα βρογχοδιασταλτικά δεν αποτελούν θεραπεία πρώτης γραμμής για την αναφυλαξία και δεν αντικαθιστούν τη χρήση της αδρεναλίνης. Μπορούν να έχουν καλά αποτελέσματα μόνο στα αρχικά στάδια των συμπτωμάτων από το αναπνευστικό (Sampson et al. 2006, Shmuel & Cortes 2013, Dowling 2014). Οι προτεινόμενες δόσεις είναι για την αμινοφυλλίνη 5-10 mg kg⁻¹ IM ή αργά IV εφάπαξ χορήγηση και για την αλβουτερόλη 90 μg ανά ψεκασμό, μέχρι τρεις φορές συνολικά (Shmuel & Cortes 2013).

Στις άλλες θεραπευτικές επιλογές συμπεριλαμβάνονται η χορήγηση αγγειοσπαστικών όπως είναι η δοπαμίνη, η νοραδρεναλίνη και η αντιδιουρητική ορμόνη με στόχο την αύξηση της αρτηριακής πίεσης σε υποτροπιάζουσα υπόταση (Lautt & Legare 1987, Shmuel & Cortes 2013, Dowling 2014). Η δοπαμίνη έχει δοσοεξαρτώμενη δράση και αρχικά αυξάνει τη συσπαστικότητα του μυοκαρδίου, ενώ ακολούθως προκαλεί αγγειοσπαστική όταν χορηγεί-

delayed onset of action, about 4-6 hours, regardless of administration route, therefore they are ineffective in the initial stages of anaphylaxis which may be life threatening (Shmuel & Cortes 2013, Dowling 2014). In general, they are administered as a single bolus (Choo et al. 2010). Furthermore, they are a drug category which has been reported to potentially cause anaphylaxis. There is even a case report of a death in a dog attributed to anaphylactoid reaction after administration of dexamethasone (Schaer et al. 2005). Dexamethasone is administered at 0.1-0.5 mg kg⁻¹ IV, prednisolone at 10-25 mg kg⁻¹ IV and methylprednisolone at 30 mg kg⁻¹ IV. Prednisolone can be given orally at 0.5-1 mg kg⁻¹ in order to manage very mild clinical signs (Shmuel & Cortes 2013, Dowling 2014).

In some cases, in either animals or people who have previously undergone an anaphylactic episode, preventive use of antihistamines or corticosteroids is recommended (Armitage-Chan 2010, Choo et al. 2010, Girard & Leece 2010). However, this does not prevent the advent of anaphylaxis but only blunts the natural systemic response (Shmuel & Cortes 2013). Thus, despite widespread use antihistamines and/or corticosteroids for prophylactic pre-treatment in humans, their help is not evidenced in the preoperative period (Kroigaard et al. 2007, Liccardi et al. 2008).

Bronchodilators such as albuterol and aminophylline can also be used, mostly in controlling respiratory symptoms. Albuterol is a beta-2-adrenergic agonist and usually administered in spray form through the respiratory tract (Simons et al. 2011). It can be valuable when clinical signs from the lower respiratory tract are present, but it is ineffective in case of laryngeal or tracheal oedema. Aminophylline can also be given considering that it increases endogenous production of adrenaline and results in lower airway smooth muscle cell relaxation (Shmuel & Cortes 2013). Bronchodilators are not a first line treatment for anaphylaxis and cannot replace adrenaline. They can be effective only in the early stages of respiratory signs (Sampson et al. 2006, Shmuel & Cortes 2013, Dowling 2014). Recommended doses are for aminophylline 5-10 mg kg⁻¹ IM or slow IV bolus, and for albuterole 90 μg per spray, up to three times in total (Shmuel & Cortes 2013).

Other treatment options include the administration of vasopressors like dopamine, noradrenaline and anti-diuretic hormone in order to increase systemic arterial pressure in refractory hypotension (Lautt & Legare 1987, Shmuel &

ται σε αυξημένες δόσεις, μέσω ενεργοποίησης των β_1 - και α_1 -αδρενεργικών υποδοχέων. Η νοραδρεναλίνη επίσης μπορεί να χορηγηθεί για την αγγειοσυσπαστική της δράση. Αν και η αντιδιουρητική ορμόνη δεν έχει μελετηθεί αρκετά στα ζώα, υπάρχουν αναφορές περιστατικών με έντονη υπόταση που ενώ δεν ανταποκρινόταν στη δοπαμίνη ανταποκρίθηκαν στην αντιδιουρητική ορμόνη (Kill et al. 2004, Silverstein et al. 2007, Scroggin & Quandt 2009). Η ατροπίνη ενδείκνυται σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα βραδυκαρδία (Dowling 2014).

Για την αντιμετώπιση της αναφυλαξίας πρωταρχικής σημασίας είναι η χορήγηση υγρών ενδοφλεβίως (Shmuel & Cortes 2013, Dowling 2014). Η προκαλούμενη διαστολή των αρτηριδίων οδηγεί σε εξαγγείωση μεγάλης ποσότητας νερού από αυτά, καθώς και συσσώρευση του αίματος, με αποτέλεσμα τη δραματική μείωση του κυκλοφορούντος όγκου αίματος (Brown 2005). Σκοπός, λοιπόν, είναι η αύξηση του ενδοαγγειακού όγκου, η αύξηση της αρτηριακής πίεσης, η αποφυγή της εγκατάστασης κυκλοφορικής καταπληξίας. Τα υγρά που μπορούν να χορηγηθούν IV είναι είτε ισότονα κρυσταλλοειδή (έως 90 ml kg^{-1} στον σκύλο, 60 ml kg^{-1} στη γάτα, συνολικά), είτε κολλοειδή (π.χ. hetastarch) σε εφάπαξ χορηγήσεις 5 ml kg^{-1} IV ανά έγχυση, μέχρι συνολικής ημερησίας δόσης 20 ml kg^{-1} για γρήγορη αποκατάσταση του κυκλοφορούντος όγκου αίματος (Shmuel & Cortes 2013, Dowling 2014).

Μεγάλης σημασίας σε αυτούς τους ασθενείς είναι η χορήγηση οξυγόνου flow-by, με τέντα, με ενδορρινικό καθετήρα ή με κλωβό οξυγόνου, ιδιαίτερα σε αυτούς με συμπτώματα από το αναπνευστικό (Armitage-Chan 2010, Shmuel & Cortes 2013, Dowling 2014).

Τέλος, στα ζώα που εκδηλώνουν σοβαρή αναφυλαξία και τα οποία προσκομίζονται σε κυκλοφορική καταπληξία θα πρέπει να εφαρμόζεται στενός έλεγχος των ζωτικών λειτουργιών και εφόσον είναι εφικτό θα πρέπει να έχουν συνεχή έλεγχο με ηλεκτροκαρδιογραφία για την αξιολόγηση του καρδιακού ρυθμού και της συχνότητας, μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, αξιολόγηση της οξυγόνωσης και του αερισμού, αξιολόγηση του τελοεκπνευστικού CO_2 και της παραγωγής ούρου, καθώς μπορεί τα περιστατικά αυτά να εκδηλώσουν διφασική αναφυλαξία με αρχική βελτίωση των συμπτωμάτων και κατόπιν υποτροπή (Fletcher et al. 2012, Shmuel & Cortes 2013). Η στενή παρακολούθηση συστήνεται για τρεις ημέρες σε περιστατικά διφασικής αναφυλαξίας, η οποία έχει αναφερθεί στον σκύλο μέχρι και 48 ώρες μετά το αρχικό επεισόδιο (Shmuel & Cortes 2013).

Επίλογος

Η περιεγχειρητική αναφυλαξία αποδίδεται σε πολλά φάρμακα συμπεριλαμβανομένων των αναισθητικών και αντιβιοτικών. Παράγοντες οι οποίοι έχουν ενοχοποιηθεί για την εκδήλωση αναφυλαξίας θα πρέπει να αποφεύγονται, όπου είναι δυνατόν (Shmuel & Cortes 2013, Dowling 2014).

Cortes 2013, Dowling 2014). Dopamine has a dose-related effect, with an initial increase in myocardial contractility followed by vasoconstriction in higher doses due to beta-1- and alpha-1-adrenergic receptor activation. Noradrenaline can also be used for its vasopressor properties. Although anti-diuretic hormone has not been studied in companion animals, there have been case reports with severe hypotension which did not respond to dopamine but responded to anti-diuretic hormone (Kill et al. 2004, Silverstein et al. 2007, Scroggin & Quandt 2009). Atropine is recommended in patients with refractory bradycardia (Dowling 2014).

Intravenous fluids are the mainstay of treatment in the management of anaphylaxis (Shmuel & Cortes 2013, Dowling 2014). Arterial dilation leads to extravasation of large volumes of water from arterioles and pooling of blood, resulting in dramatic decreases of circulating blood volume (Brown 2005). Therefore, the aim is to increase intravascular volume, to increase systemic arterial pressure and to prevent the advent of shock. Intravenous fluids that may be used are isotonic crystalloids (up to 90 ml kg^{-1} in dogs, 60 ml kg^{-1} in cats, in total) or colloids (e.g. hetastarch) in IV boluses of 5 ml kg^{-1} per infusion, up to total daily dose of 20 ml kg^{-1} for rapid volume replacement (Shmuel & Cortes 2013, Dowling 2014).

Oxygen administration via flow-by, tent, nasal cannulas or oxygen cage is of utmost importance in such patients especially when respiratory manifestations are present (Armitage-Chan 2010, Shmuel & Cortes 2013, Dowling 2014).

Finally, animals with severe anaphylaxis, which are admitted in shock, should be closely monitored and if possible there should be constant monitoring with electrocardiography for the evaluation of heart rate and rhythm, measurement of systemic arterial pressure, assessment of oxygenation and ventilation, evaluation of end-tidal CO_2 and urine production, due to the fact that such cases may manifest biphasic anaphylaxis, meaning that there may be initial improvement of clinical signs with subsequent relapse (Fletcher et al. 2012, Shmuel & Cortes 2013). Close monitoring is recommended for three days in cases of biphasic anaphylaxis, which has been reported in dogs up to 48 hours after the initial episode (Shmuel & Cortes 2013).

Conclusion

Perioperatively anaphylaxis is attributed to sev-

Σε τέτοια περιστατικά η μόνη προληπτική ενέργεια είναι η αργή έγχυση των φαρμάκων εφόσον είναι απαραίτητη η ενδοφλέβια οδός χορήγησης, ιδιαίτερα σε φάρμακα για τα οποία υπάρχουν σχετικές αναφορές (Armitage-Chan 2010). Υπάρχουν ακόμα αρκετά αναπάντητα ερωτήματα ως προς το γιατί ορισμένοι ασθενείς εκδηλώνουν ήπια συμπτώματα ενώ για άλλους η αναφυλαξία μπορεί να αποβεί θανατηφόρα, και γιατί κάποια περιστατικά παρά την έγκαιρη και επιθετική αντιμετώπιση δεν ανταποκρίνονται ενώ σε άλλα περιστατικά τα συμπτώματα μπορεί να υποχωρήσουν ακόμα και χωρίς καμία αγωγή (Armitage-Chan 2010, Shmuel & Cortes 2013). Ένα βήμα προς την καλύτερη περιγραφή του φαινομένου περιχειρητικά θα είναι η καταγραφή και δημοσίευση κάθε περιστατικού αναφυλαξίας.

Σύγκρουση συμφερόντων

Οι συγγραφείς δηλώνουν ότι δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων.

eral drugs including anaesthetics and antibiotics. Agents which have been implicated for anaphylaxis should be avoided when feasible (Shmuel & Cortes 2013, Dowling 2014). In such cases, the only way of prevention is slow infusion if the intravenous route is necessary, especially for drugs with no reports on their relevant reports (Armitage-Chan 2010). There are still several unanswered questions regarding why some patients manifest mild clinical signs whereas to others anaphylaxis may be fatal, and why some cases will not recover despite timely aggressive management whereas in other cases clinical signs may improve even without treatment (Armitage-Chan 2010, Shmuel & Cortes 2013). A step towards to a better description of the phenomenon perioperatively will be the recording and publication of any case of anaphylaxis.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

Βιβλιογραφία / References

- Armitage-Chan E (2010) Anaphylaxis and anaesthesia. *Vet Anaesth Analg* 37, 306-310.
- Bautista E, Simons FE, Simons KJ et al. (2002) Epinephrine fails to hasten hemodynamic recovery in fully developed canine anaphylactic shock. *Int Arch Allergy Immunol* 128, 151-164.
- Berdoulay P, Schaer M, Starr J (2005) Serum sickness in a dog associated with antivenin therapy for snake bite caused by *Crotalus adamanteus*. *J Vet Emerg Crit Care* 15, 206-212.
- Blake MK, Carr BJ, Mauldin GE (2016) Hypersensitivity reactions associated with L-asparaginase administration in 142 dogs and 68 cats with lymphoid malignancies: 2007-2012. *Can Vet J* 57(2), 176-182.
- Brown S (2005) Cardiovascular aspects of anaphylaxis: implications for treatment and diagnosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 5, 359-364.
- Burren VS, Manson KV (1986) Suspected anaphylaxis to thiopentone in a dog. *Austral Vet J* 63, 384-385.
- Carter JE, Chanoit G, Kata C (2011) Anaphylactoid reaction in a heratworm-infected dog undergoing lung lobectomy. *J Am Vet Med Assoc* 238, 1301-1304.
- Choo KJ, Simons FE, Sheikh A (2010) Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy* 65, 1205-1211.
- Descotes J, Payen C, Vial T (2007) Pseudo-allergic drug reactions with special reference to direct histamine release. *Perspect Exp Clin Immunotoxicol* 1, 41-50.
- Dowling P (2014) Anaphylaxis. In: *Small Animal Critical Care Medicine*. 2nd ed. Silverstein D, Hopper K. WB Saunders: St Louis, Missouri, pp.807-810.
- Fletcher DJ, Boller M, Brainard BM et al. (2012) RECOVER evidence and knowledge gap analysis on veterinary CPR. Part 7: Clinical guidelines. *J Vet Emerg Crit Care* 22(s1), S102-S131.
- Francis H, Martin L, Halderson G et al. (2007) Adverse reactions suggestive of type III hypersensitivity in six healthy dogs given human albumin. *J Am Vet Med Assoc* 230, 873-879.
- Girard NM, Leece EA (2010) Suspected anaphylactoid reaction following intravenous administration of a gadolinium-based contrast agent in three dogs undergoing magnetic resonance imaging. *Vet Anaesth Analg* 37, 352-356.
- Guedes AG, Rude EP, Rider MA (2006) Evaluation of histamine release during constant rate infusion of morphine in dogs. *Vet Anaesth Analg* 33, 28-35.
- Gu X, Simons FE, Simons KJ (1999) Epinephrine absorption after different routes of administration in an animal model. *Biopharm Drug Dispos* 20, 401-405.
- Haworth M, McEwen M, Dixon B et al. (2019) Anaphylaxis associated with intravenous administration of alphaxalone in a dog. *Aust Vet J* 97, 197-201.
- Hepner DL, Castells M (2003) Anaphylaxis During the Perioperative Period. *Anesth Analg* 97, 1381-1395.
- Hume-Smith KM, Groth AD, Rishniw M et al. (2011) Anaphylactic events observed within 4 h of ocular application of an antibiotic-containing ophthalmic preparation: 61 cats (1993-2010). *J Feline Med Surg* 13, 744-751.
- Jackson HA, Jackson MW, Coblenz L et al. (2003) Evaluation of the clinical and allergen specific serum immunoglobulin E responses to oral challenge with cornstarch, corn, soy and a soy hydrolysate diet in dogs with spontaneous food allergy. *Vet Dermatol* 14, 181-187.

- Jones RS (1992) Muscle relaxants in canine anaesthesia 1: History and the drugs. *J Small Anim Pract* 33, 371-375.
- Kemp SF, Lockey RF, Simons FE (2008) Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis: a statement of the World Allergy Organization. *WHO Journal* S2, S18-S26.
- Khan BQ, Kemp SF (2011) Pathophysiology of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 11, 319-325.
- Kill C, Wranze E, Wulf H (2004) Successful treatment of severe anaphylactic shock with vasopressin. *Int Arch Allergy Immunol* 134, 260-261.
- Kroigaard M, Garvey LH, Gillberg I et al. (2007) Scandinavian clinical practice guidelines on the diagnosis, management and follow-up of anaphylaxis during anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 51(6), 655-670.
- Küls N, Rocchi A, Larenza PM (2016) Suspected anaphylaxis after intravenous injection of rocuronium in a dog. *Vet Rec Case Rep* 4, 1-5.
- Lautt WW, Legare DJ (1987) Effect of histamine, norepinephrine, and nerves on vascular pressures in dog liver. *Am J Physiol* 252, G472-G478.
- Liccardi G, Lobetalo G, Di Florio E et al. (2008) Strategies for the prevention of asthmatic, anaphylactic and anaphylactoid reactions during the administration of anesthetics and/or contrast media. *J Investig Allergol Clin Immunol* 18, 1-11.
- Litster A, Atwell R (2006) Physiological and haematological findings and clinical observations in a model of acute systemic anaphylaxis in *Dirofilaria immitis* sensitized cats. *Aust Vet J* 84, 151-157.
- Mason TA (1976) Anaphylactic response to thiopentone in a dog. *Vet Rec* 98, 136.
- Mathews KA (2006). Anaphylactic and anaphylactoid reactions. In: *Veterinary Emergency and Critical Care Manual*. 2nd ed. Mathews KA ed Life Learn, Ontario, Canada, pp.615-618.
- Mertes PM, Laxenaire MC (2004) Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anaesthesia in France. Seventh epidemiologic survey (January 2001- December 2002). *Ann Fr Anesth Reanim* 23, 1133-1134.
- Meyer EK (1997) Rare, idiosyncratic reaction to acepromazine in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 210, 1114-1115.
- Mi Y-N, Ping N-N, Xiao X et al. (2014). The Severe Adverse Reaction to Vitamin K1 Injection Is Anaphylactoid Reaction but Not Anaphylaxis. *PLOS ONE* 9, 1-10.
- Mink SN, Bands C, Becker A et al. (1998) Effect of bolus epinephrine on systemic hemodynamics in canine anaphylactic shock. *Cardiovasc Res* 40, 546-556.
- Mink SN, Simons FE, Simons KJ et al. (2004) Constant infusion of epinephrine, but not bolus treatment, improves haemodynamic recovery in anaphylactic shock in dogs. *Clin Exp Allergy* 34, 1776-1783.
- Moore GE, DeSantis Kerr AC, Guptiill LF et al. (2007) Adverse events after vaccine administration in cats: 2560 cats (2002-2005). *J Am Vet Med Assoc* 231, 94-100.
- Moore GE, HogenEsch H (2010) Adverse vaccinal events in dogs and cats. *Vet Clin N Am Small Anim Pract* 40, 393-407.
- Peavy RD, Metcalfe DD (2008) Understanding the mechanisms of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 8, 310-315.
- Pollard RE, Pascoe PJ (2008) Severe reaction to intravenous administration of an ionic iodinated contrast agent in two anesthetized dogs. *J Am Vet Med Assoc* 233, 274-278.
- Portier P, Richet C (1902) De l'action anaphylactique de certains venins. *C R Séances Soc Biol* 54, 170.
- Quantz J, Miles M, Reed A et al. (2009) Elevation of alanine transaminase and gallbladder wall abnormalities as biomarkers of anaphylaxis in canine hypersensitivity patients. *J Vet Emerg Crit Care* 19, 536-544.
- Raptopoulos D, Papazoglou L, Galatos A (1993) Suspected adverse reaction to xylazine-ketamine anesthesia in a cat. *Fel Pract* 21, 27-29.
- Richardson PD, Withrington PG (1978) Responses of the simultaneously-perfused hepatic arterial and portal venous vascular beds of the dog to histamine and 5-hydroxytryptamine. *Br J Pharmacol* 64, 581-588.
- Rostaher A, Hofer-Inteeworn N, Kümmerle-Fraune C, Fischer NM, Favrot, C. (2017). Triggers, risk factors and clinico-pathological features of urticaria in dogs - a prospective observational study of 24 cases. *Vet Dermatol* 28(1), 39-46.
- Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL et al. (2006) Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. *J Allergy Clin Immunol* 117, 391-397.
- Schachter M (1952) The release of histamine by pethidine, atropine, quinine, and other drugs. *Brit J Pharmacol* 7, 646-653.
- Schaer M, Ginn PE, Hanel RM (2005) A case of fatal anaphylaxis in a dog associated with a dexamethasone suppression test. *J Vet Emerg Crit Care* 15, 213-216.
- Scroggin RD, Quandt J (2009) The use of vasopressin for treating vasodilatory shock and cardiopulmonary arrest. *J Vet Emerg Crit Care* 19, 145-157.
- Schwartz LB (2006) Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin N Am* 26, 451-463.
- Shmuel D, Cortes Y (2013) Anaphylaxis in dogs and cats. *J Vet Emerg Crit Care* 23, 377-394.
- Silverman HJ, Taylor WR, Smith PL et al. (1988) Effects of antihistamines on the cardiopulmonary changes due to canine anaphylaxis. *J Appl Physiol* 64, 210-217.
- Silverstein DC, Waddell LS, Drobatz KJ et al. (2007) Vasopressin therapy in dogs with dopamine resistant hypotension and vasodilatory shock. *J Vet Emerg Crit Care* 17, 399-408.
- Simons FE, (2009) Anaphylaxis: Recent advances in assessment and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 124, 625-636.
- Simons FE, Arduoso LR, Bilo MB et al. (2011) World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 4, 13-37.
- Threlfall A, Viscasillas J, Volk A (2012). Localised cutaneous reaction after epidural administration of preservative free morphine and ropivacaine? *Vet Anaesth Analg*, 39(5), 559-560.
- Viscasillas J, Seymour C, Knudsen T, Levien A, Volk A (2011). Cutaneous reaction after intravenous administration of medetomidine? *Vet Anaesth Analg*, 38(4), 413-414.

Υπεύθυνη αλληλογραφίας:

Βασιλεία Αγγέλου
vasso_1991@hotmail.com

Corresponding author:

Vasileia Angelou
vasso_1991@hotmail.com