

Bilješke sa simpozija

„SPECIFIČNA ALERGOLOŠKA DIJAGNOSTIKA I IMUNOTERAPIJA“

SEKCIJE ZA ALERGOLOGIJU I KLINIČKU IMUNOLOGIJU HRVATSKOG PEDIJATRIJSKOG DRUŠTVA HRVATSKOG
LIJEČNIČKOG ZBORA

ZAGREB, 18 . 3. 2011.

Alergološka dijagnostika

Radonić M.	<i>Prick test: znamo li baš sve?</i>
Dodig S.	<i>In vitro</i> alergološka dijagnostika
Gagro A.	<i>In vivo</i> , ili <i>in vitro</i> : koje su pretrage i kada bolje?
Aberle N.	Genetika astme: može li nam pomoći u dijagnostici?

Specifična imunoterapija

Kelečić J.	Specifična imunoterapija - osnove
Voskresensky-Baričić T.	Sublingvalna imunoterapija
Ivković-Jureković I.	Imunoterapija na nutritivne alergene
Čaleta D.	Nuspojave specifične imunoterapije

Specifična imunoterapija i novosti u alergološkoj dijagnostici

Richter D.	Imunoterapija i desenzitizacija - od opnokrilaca do lijekova
Mihatov-Štefanović I.	<i>Atopy patch test</i>
Voskresensky-Baričić T.	<i>Component-resolved allergy diagnostics</i>

Organizacijski odbor

Biserka Čičak, Alenka Gagro, Irena Ivković-Jureković, Jadranka Kelečić, Marija Radonić, Darko Richter,
Tamara Voskresensky-Baričić

Bilješke su pisane tras pažornog slušatelja, a ne vjerni odraz predavanja.

BILJEŠKE

Alergologija je struka koja je zasnovana na dokazu (dijagnostika) i opcijskoj primjeni (terapija) specifičnog alergena u okviru ostalih terapijskih mjera. Moramo poznavati svojstva dijagnostičkih (*prick, in vitro*) i terapijskih pripravaka (alergenskih vakcina) kako bismo znali tumačiti dobivene nalaze, odnosno učinkovito i sigurno primijeniti specifičnu imunoterapiju.

Kada kažemo da je netko alergičan, npr. na kravlje mlijeko, grinju ili pelud breze, onda u stvari nabrajamo **prirodne izvore alergena**. Međutim, alergen je molekula ili dio molekule na koju se stvorio specifični IgE. Mjesto na molekuli na koje se veže specifični IgE zovemo u temeljnoj imunologiji **epitopom**, a u klinici i kliničkom laboratoriju **alergenskom komponentom**. Put od identifikacije prirodnog alergenskog izvora, do epitopa čini se da upravo sada završava uvođenjem **komponentne *in vitro* alergenske dijagnostike** (engl. *component resolved allergy diagnostics*). Zadnjih nekoliko desetljeća imali smo **alergenske ekstrakte** dobivene ekstrakcijom - usitnjavanjem materijala prirodnog alergenskog izvora, miješanjem s 50%-tnim glicerinom u vodi i drugim ekscipijentima, te filtracijom tekuće faze s ekstrahiranim tvarima. Time su dobivene smjese dijelova struktura i većih molekula iz prirodnog izvora alergena, uključujući i proteinskih molekula, na kojima se nalaze alergenske komponente. Treba znati da ekstrakti različitih alergenskih izvora nisu jednako imuno(alergo)geni. Npr. ekstrakt pseće dlake znatno je manje imunogen od ekstrakta mačje dlake, grinje ili peluda breze. To je posljedica različite gustoće alergenskih komponenti u kapi alergenskog ekstrakta, odnosno grumenu/kapi prirodnog alergenskog izvora. Zato je važna standardizacija.

U baratanju alergenskim pripravcima, bilo dijagnostičkim bilo terapijskim ekstraktima, moramo pogledati da li su standardizirani. To znači da na njima stoji točni kvantitativni sastav, npr., u slučaju alergenske vakcine otrova opnokrilaca, obično 100 µg/ml (to je ujedno i standardna doza održavanja koju bi trebalo postići kod imunoterapije na otrov pčele ili ose). Uz kvantitativni sastav treba stajati i biološka potentnost izražena kao BU (*biologic unit*)/ml. Npr., 100.000 BU/ml znači da će u *prick*-u ta biološka potentnost dati urtiku jednake veličine pozitivnoj kontroli 1%-nog histamina. U tom slučaju je koncentracija alergenskog ekstrakta 0,1 µg/ml ili manje.. Neki proizvođači koriste AU (Allergy Unit) ili IR (Index of Reference): npr. proizvođač Stallergenes navodi da biološka potentnost alergenskog ekstrakta od 100 IR/ml odgovara urtiku od 7 mm u osobe koja na 1% histamin također dobije urtiku od 7 mm. IC (Index of Concentration) govori da je neki alergenski ekstrakt u načinu proizvodnje i konačnoj diluciji ekvivalentan referentnom ekstraktu iz srodne alergenske skupine za koji je točno utvrđen IR. Druga jedinica je AUe (Allergy Unit equivalent).

PRICK TEST ili ubodni kožni test jest dijagnostička pretraga prvog izbora u obradi alergijskih bolesti. Kapljica komercijalnog standardiziranog alergenskog ekstrakta polaže se na volarnu stranu podlaktice i probada lancetom bilo okomito, tako da nastane jamica (rupica) u epidermisu („*puncture*“), bilo pod kutom od 45° tako da se vrškom koji je ušao pod epidermis, on malo odigne („*prick and lift*“); ne bi se smjela pokazati krv; u tom slučaju to je već intradermalni test. U epidermisu normalno nema mastocita, ali, kroz

MARIJA RADONIĆ

U dojenčadi i djece do 3 godine testira se: bjelanjak, kravlje mlijeko, (kikiriki), a od inhalacijskih: grinja i peludi trava.

ogrebotinu rožnatog sloja epidermisa, alergenski ekstrakt brzo prodire u dermis. Pozitivna kožna reakcija funkcija je prisustva spec. Ig E na mastocitima dermisa, količine unesenog alergena, oslobađanja histamina, te reaktivnosti kože na histamin. Naime, histamin proizvodi vazodilataciju (eritem) i lokalni edem (urtiku) u dermisu.

Alergeni se nanose u međusobnom razmaku od najmanje 1,5 cm, s time da udaljenost zadnjega bude najmanje 5 cm od zapešća, odnosno, prvog, 3 cm od lakatne jame. Nakon *prick*-a vrhom lancete od 1 mm, ili komercijalnom iglicom koja se prodaje uz pripravak za *prick* test, kap se nakon 1 minute može lagano obrisati ili ostaviti, a očitava se u svakom slučaju nakon 15 min. **Uvijek treba napraviti pozitivnu kontrolu 1%-tnim histaminom i negativnu, puferiranom fiziološkom otopinom.**

Bez obzira na eritem, u očitavanju testa mjerodavna je **samo urtika**. Veličina urtike određuje se kao prosjek najdužeg i najkraćeg promjera: $(d_1 + d_2) \div 2 = d_a$.

Uz uvjet da je alergenska urtika veća od negativne kontrole, na značajnu preosjetljivost ukazuje svaki omjer $d_a/d_h > 0$.

Za pripravke sa standardiziranom biološkom potentnošću pozitivnim rezultatom smatra se **urtika ≥ 3 mm**.

Ako nema standardiziranog pripravka, mogu se koristiti prirodni izvori alergena, npr. jabuka, rajčica, juha sa svim sastojcima na koju je dijete reagiralo, mlijeko, itd., i vrh lancete ubosti ili umočiti u namirnicu, a zatim učiniti *prick* na koži (*prick-prick* ili *dip-prick*). Količina unesenog alergena obično je manja od 0,1 μ g.

Lijekovi koji interferiraju s *prick* testom i koje valja prekinuti najmanje 1-2 tjedna prije testa su: antihistaminici i antiemetici (za kinetoze), triciklički antidepresivi, tetraciklini, fenotiazini, OTC preparati; topički kortikosteroidi nakon dulje upotrebe; oralni kortikosteroidi u kraćim kurama (do 5 dana) i topički pimecrolimus ne mijenjaju reaktivnost *prick* testa. Neutralne kreme ne mijenjaju reaktivnost *prick* testa, ali mogu otežati njegovo izvođenje (klizava koža, kap curi).

Prick test jest tzv. *point of care* test, tj., pretraga koja se izvodi i procjenjuje uz samog bolesnika (na bolesniku). Podlozan je većoj stopi varijabilnosti od standardiziranih *in vitro* testova: koeficijent varijacije trebao bi biti $< 20\%$ u ponovljenim testovima s pozitivnim i negativnim kontrolama, a u djece se u nekim studijama toleriralo $< 30\%$ (*Childhood Asthma Management Programme. N Engl J Med* 2000;343:1054-63.). Kod *in vitro* testova koeficijent varijacije mora biti $< 15\%$.

INHALACIJSKI ALERGENI NA KOJE VALJA RUTINSKI ISPITATI:

grinje (*Dermatophagoides pteronyssinus*-grinja-house dust mite),

životinjska dlaka (epitel mačke-cat dander)

pelud trava i žitarica (*Dactylis glomerata*-oštrika-cocksfoot, *Secale cereale*-raž-rye)

pelud stabala (*Betula verrucosa*-breza-birch)

pelud korova (*Ambrosia artemisiifolia*-limundžik-ragweed, *Artemisia vulgaris*-pelin-mugwort)

plijesni (*Alternaria sp.*-moulds)

perje (gušće perje-*goose feather*).

U primorskim krajevima specifično treba obratiti pozornost i na: pelud čempresa (*Cupressus-cypress*), bora (*Pinus-pine*), masline (*Olea europea-olive tree*) i crkvine ili drijenka (*Parietaria officinalis-pellitory*).

OSNOVNU PALETU NUTRITIVNIH ALERGENA ČINE:

kokošje jaje (bjelanjak-egg- white)

kravlje mlijeko (cow milk)

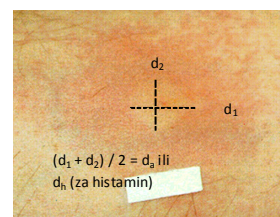
kikiriki (*peanut*)

soja (*soya*)

riba (oslić, bakalar-cod, tuna-tuna),

kakao (*cocoa*)

pšenično brašno (*wheat flour*)



Test je brz, sveobuhvatan i njime se u istom mahu može testirati veliki broj različitih (inhalacijskih i nutritivnih) alergena. Podatak o anafilaksiji ili veliki broj pozitivnih rezultata zahtijeva opservaciju od 40 min, tj. najmanje 20 min od završetka testa.

PRETRAGE IN VITRO

Ukupni IgE – sam po sebi ne dokazuje atopiju. Ipak, visoki IgE ukazuje na sklonost reakciji preosjetljivosti na alergen. Desno su prikazane 95-centilne razdjelnice (*cut-off*) koje najbolje odvajaju neatopijsku (<), od atopijske djece ($\geq$) prema visini ukupnog IgE u pojedinim dobnim skupinama. Odvajanje nije apsolutno, tako da 5% djece bez atopije ima IgE > referentne granice, a 10% s atopijom ima IgE < referentne granice. U djece s ukupnim IgE <10 kU/L, može postojati relevantna alergijska senzitivizacija: uglavnom u dojenčadi i male djece, s nutritivnim alergijama.

Specifični IgE – povišeni nalaz (>0,35 kU/L) = dokaz senzitivizacije i dokaz atopije. I ukupni i spec. IgE znatno su viši u vrijeme ekspozicije alergenima na koje je osoba preosjetljiva. Specifični se IgE u egzacerbaciji alergijske bolesti (npr. astme) „troši“ i snižen je nakon 36-48 h od napada. Optimalno vrijeme uzorkovanja krvi za određivanje specifičnog IgE jest nakon 2-3 tj. pa do 6 mj. nakon nastupa ili pogoršanja kliničke slike (osobito značajno kod ispitivanja preosjetljivosti na lijekove i otrove opnokrila).

Eozinofilni granulociti – iako se gomilaju u ciljnim tkivima u egzacerbaciji alergijske bolesti, u krvi se porast vidi tek nakon 36 h, dok eozinofilni kationski protein (ECP, eosinophilic cationic protein), kojeg izlučuju, poraste u času egzacerbacije, a 36 h nakon napada pada na referentne vrijednosti (<15 μ g/L). ECP ima cirkadijani ritam i viši je u rane jutarnje sate. Povećan je u vrijeme ekspozicije sa specifičnim alergenima. Ima ga i u neutrofilima. Određuje se u plazmi (heparin!) ili serumu, ne smije biti hemolize, uzorak se mora čuvati na +4°C, i ne smije se mućkati, jer se time oslobađa dodatni ECP.

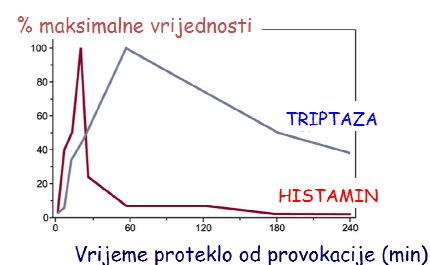
Bazofilni granulociti – povećani u napadu i tijekom 48 h.

Triptaza - u krvi jest mjerljivi odraz aktivnosti bazofila, u prvom redu kod anafilaksije. Histamin se jako brzo razgrađuje, unutar 30 minuta, dok značenje triptaze zavisi o vremenu uzorkovanja: 15 - 180 min – akutni događaj; 3 - 6

SLAVICA DODIG

Dob (godine)	IgE (kU/L)
< 1	< 20,2
1	< 30,4
2	< 38,6
3	< 57,0
4	< 57,2
5	< 65,4
6	< 73,0
7	< 82,6
8	< 76,4
9	< 98,4
10	< 102,6
11	< 104,8
12	< 101,4
13	< 97,4
14	< 94,2
15	< 105,2
16	< 100,0

Dodig S, et al. Cut-off values of total serum IgE between nonatopic and atopic children in north-west Croatia. Clin Chem Lab Med 2006;44:639-47.



sati – komplikacije; 1–2 tjedna – normalne vrijednosti; *post mortem* do 48 sati. Stabilnost uzoraka na +4 °C: do 7 dana.

Test aktivacije bazofilnih granulocita *ex vivo* (CAST: *cellular antigen stimulation test*) mjeri leukotriene izlučene iz bazofila bolesnika. Bazofili se inkubiraju s tvarima, a potom se detektira degranulacije izazvane kako IgE – tako i ne-IgE – posredovanim mehanizmima, za koje se sumnja da izazivaju degranulaciju i anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije.

IN VIVO, ILI IN VITRO?

Prick i specifični IgE slične su osjetljivosti i specifičnosti koja je, u načelu >85%, i međusobne razlike ne daju značajnu prednost jednog ili drugog pretrazi.

Osjetljivost: *prick* 85% - 87%;

sIgE ~ 85% u usporedbi s *prick*-testom.

Specifičnost: *prick* 79% - 86%.

Lažno negativni nalazi:

Prick: bolesnik je doista alergičan, ali *prick* je negativan; izgleda da u nekim slučajevima postoji lokalna sekrecija sIgE.

sIgE: isti razlog kao i gore + naposredno nakon anafilaksije, ili u slučaju nestabilnosti alergena u kitovima za testiranje.

Najviše podataka u vezi lažno negativnih alergoloških nalaza imamo za alergijski rinitis, bez pozitivnog pricka ili sIgE u krvi, a s dokazanim sIgE u nosnoj sluzi.

Lažno pozitivni nalazi:

Prick: na pelud stabala u bolesnika s alergijom na otrov pčela (križna reaktivnost na ugljikohidratne determinante iz otrova pčela: *cross reactive carbohydrate determinants* - CCD)

sIgE: križna reaktivnost; visoki ukupni IgE

Korelacija prick-a/koncentracije specifičnog IgE s kliničkom slikom:

Prick: nutritivni alergeni (kravlje mlijeko, jaje, kikiriki): urtika ≥ 8 mm snažno korelira s pozitivnim provokacijskim testom (100%). Kod inhalacijskih alergena je neujednačeno.

ALENKA GAGRO

Neutemeljeno je i neopravdano izbjegavanje prick testa u dojenčadi i male djece do dobi od 3 godine. U načelu, ako se ne vidi senzitivizacija u prick testu, neće se dobiti niti pozitivni nalaz sIgE.

Dijete bez simptoma alergije, ali s pozitivnim alergološkim nalazom:

1. pozitivni prick test prediktivan za kasniji razvoj alergijske bolesti (ali ne 100%)
2. Isto vrijedi za sIgE; međutim, na temelju, npr. vrlo visoke razine sIgE, ne može se predviđati da će alergijska bolest, ako uopće nastane, biti teža.

Specifični IgE na nutritivne alergene i vjerojatnost kliničke reaktivnosti (Sampson HA, JACI 2003):

Alergen	Cut-off (kIU/L)	Osjetljivost (%)	Specifičnost (%)	Pozitivna prediktivna vrijednost (%)	Negativna prediktivna vrijednost (%)
Jaje	7	61	95	98	38
<= 2y	2			95	
Mlijeko	15	57	94	95	53
<= 2y	5			95	
Kikiriki	14	57	100	100	36
Riba	20	25	100	100	89
Soja	30	44	94	73	82

Kada raditi samo sIgE iz krvi: ako nije moguće prekinuti terapiju zbog težine simptoma; generalizirano izmijenjena koža; izraziti dermografizam; imunosupresivna terapija; nekooperativni bolesnici; veliki rizik anafilaksije od prick testa

Ponavljanje jednom pozitivne alergološke obrade:

1. Pojava ili promjena simptoma i znakova ili okolnosti u kojima se javljaju.
2. Izlaganje novim alergenima
3. Praćenje specifične imunoterapije

GENETIKA ASTME

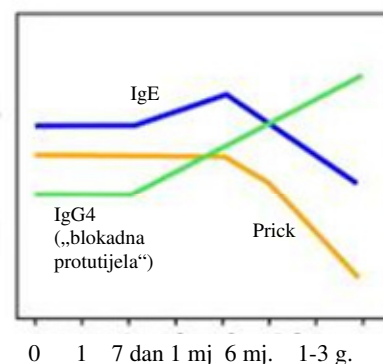
Nasljedna komponenta u astmi kreće se od 40-80%.

Više od 100 gena povezuje se s astmom. Posebno se gledaju geni za atopiju (IgE, FcεRI, IL-4, itd.), posebno za eozinofile, posebno za procese imunosne tolerancije, posebno za bronhalnu hiperreaktivnost, i posebno za astmu kao sindrom. Sama atopija i zatim izlaganje alergenima nisu dovoljni da nastane astma. Mora postojati i sklonost upalnom odgovoru i bronhalnoj hiperreaktivnosti.

Danas se osobito proučavaju geni odgovorni za pregradnju (remodelaciju) bronhalne stijenke:

Gen ORMDL3 (chr 17q21) povezan s astmom u dječjoj dobi (transmembranski protein, modulacija upale dišnih putova). Povezan s težim oblicima astme, sa smanjenom plućnom funkcijom i s osobitim rizikom u slučaju izloženosti dimu cigarete.

SPECIFIČNI IgE I VELIČINA URTIKE U PRICK TESTU TIJEKOM SPECIFIČNE IMUNOTERAPIJE



NEDA ABERLE

EGEA:

Epidemiological Study of the Genetic and Environmental Factors in Asthma Bronchial-Hyper-Responsiveness and Atopy

GWAS

Genome Wide Association Study Of Asthma (N Engl J Med 2010;363:1211-21.)

Gen ADAM33 (chr 20p13) kodira enzim **A Desintegrin And a Metalloproteinase** (primarno u plućnim fibroblastima i glatkim mišićnim stanicama bronha, a NE na T-stanicama, niti leukocitima). Odgovoran za pregradnju bronhalne stijenke, razvoj i napredovanje bolesti.

SPECIFIČNA IMUNOTERAPIJA (SIT)

SIT je postupak liječenja alergijskih bolesti koje su posljedica neposredne alergijske reakcije tipa I mijenjanjem imunoloških i upalnih procesa pomoću rastućih doza specifičnih alergena (alergenskim vakcinama). Put primjene: s.c. (SCIT), ili preko sluznica: sublingvalno (SLIT), oralno.

Najmanje 3 godine (3-5 godina). Zaštita traje 2-5 godina. *Booster* od 6-10 doza.

Optimalna doza - doza alergenske vakcine s klinički zadovoljavajućim učinkom u većine pacijenata, bez neprihvatljivih nuspojava. Učinak je ovisan o dosegnutoj dozi održavanja i kumulativnoj količini unesenog alergena. Doza održavanja (učinkovita terapijska doza) - doza kojom se postiže terapijska učinkovitost bez značajnijih lokalnih ili sistemskih nuspojava. Doza održavanja za većinu alergena je 5-20 µg. Doze ispod 1 µg nemaju mjerljivog učinka.

Primijeniti **standardizirane alergenske vakcine**, poznatog **kvantitativnog sadržaja i biološke potentnosti**.

SIT jest učinkovit ako je izabran relevantni alergen od kojeg potječu smetnje. Katkada se zahvaljujući križnoj reaktivnosti može polučiti učinak i kod polisenzitiziranih bolesnika, a katkada u smjestu alergenske vakcine treba uključiti sve ili većinu (prema mogućnosti) relevantnih alergena (individualno krojenje sastava alergenske vakcine).

SIT je to učinkovitija, što je alergijska reakcija jednostavnija. Zato je učinkovit na prvom mjestu u slučaju alergije na otrov opnokrilaca (čista reakcija, bez kronične alergijske upale), zatim u slučaju alergijskog rinokonjunktivitisa (alergijska upala u sluznici), pa tek potom astme (kompleksna upala u sluznici podsluznici i mišićnom sloju), a nije učinkovita kod atopijskog dermatitisa, koji se, nerijetko, tijekom SIT-e i pogoršava. Iz istoga razloga, SIT je učinkovitija u djece, nego u odraslih s dugotrajnijom bolesti.

FARMAKOGENETIKA:

Bojni polimorfizmi utječu na individualnu farmakodinamiku i neujednačni odgovor na terapiju (beta-2-adrenergički receptor *ADRB2 (Gly/Gly)*; enzimi sinteze leukotriena 5-LO i Ltc.4 sintaza; geni koji modificiraju odgovor na inhalacijske steroide: T-bet, CRHR1).

JADRANKA KELEČIĆ

Noon L. *Prophylactic inoculation against hay fever. Lancet 1911; i:1572-3.*

WHO Position Paper
Allergen immunotherapy:
therapeutic vaccines for allergic diseases.
Allergy, no 44, vol.53,1998.
Revizija 2001, 2007, 2008. g.

MEHANIZAM DJELOVANJA SIT

Visoke doze alergene djeluju **preko dendritičkih stanica**:

1. indukcija **Th1** stanica koje putem IFN- γ inhibiraju Th2 odgovor i sintezu IgE i eozinofiliju
2. indukcija **Tr1** stanica (*T-regulatory-1*) – lučenje IL-10 i TGF- β s istim učinkom na Th2 odgovor kao pod (1) +
3. **Tr1** stanice istim citokinima induciraju sintezu IgG₄ koji na mastocitima blokiraju IgE („blokairajuća protutijela“).

KOLATERALNA KORIST SIT-A:

1. sprečavanje novih senzitivizacija (6% sa SIT, prema 38% bez SIT)
2. smanjenje rizika prijelaza alergijskog rinitisa u astmu (18% sa SIT, prema 40% bez SIT).

SIT se ne daje djeci <5 g zbog težeg liječenja nuspojava (iznimka su jedino opnokrilci, koji se i u toj dobi daju).

Ostale kontraindikacije su: astma bez farmakoterapije i teška ili nestabilna astma (FEV1 < 70% unatoč optimalnoj farmakoterapiji), liječenje beta-blokatorima i ACE-inhibitorima, kardiovaskularna bolest, osim u slučaju alergije na otrov opnokrilaca (povećan rizik nuspojava primjene adrenalina), teška imunodeficijencija, maligne i psihičke bolesti, i, općenito, loša suradnja.

Kontrola SIT: lokalne **nuspojave** (eritem i otok do 5 cm).

Kliničko poboljšanje: očituje se već tijekom SIT a jasno je dosizanjem doze održavanja; u prvoj godini postigne se >50% konačnog kliničkog poboljšanje, uz manje dodatke sljedeće 2 godine, do oko 65% kliničkog poboljšanja koncem 3. godine).

SUBLINGVALNA IMUNOTERAPIJA (SLIT)

Uz SCIT, SLIT je za sada jedini dokazano učinkovit, standardiziran i sigurni oblik SIT-e. Primjenjuje se kod alergijskih bolesti dišnog trakta s preosjetljivosti na aeroalergene. Pokušaji da se oralnim putem unese alergen i da se putem gastrointestinalnog trakta postigne imunosna tolerancija na određeni aeroalergen, nisu dali rezultata. Sublingvalna primjena znači da bolesnik dobiva alergensku vakcinu u obliku topljive tablete ili kapljice u prostor između jezika i dna usne šupljine gdje pripravak valja što duže zadržati, barem 2 minute, a zatim progutati. Pokazalo se da nema znatnije sistemne resorpcije alergena, te da se alergen može pronaći u sluznici usne šupljine i 40 h nakon primjene. Unatoč tome, postoji učinak na udaljene (dišne) organe. Doze u SLIT-u su višestruko veće od onih u SCIT-u, od 5-300 puta, tako da, npr., bolesnik primi i 600 µg ekstrakta peludi trava mjesečno. Taj dio očito, za sada, nije sasvim standardiziran, i klinički učinci nisu u korelaciji s ovakvim rasponom doza.

Glavne su indikacije **alergijski rinokonjunktivitis i alergijska astma**, dok su kontraindikacije urtikarija i kontaktna alergija. **Može se davati već od dobi 3 godine.**

Monoalergen djeluje i u polisenzibiliziranih pacijenata ako postoji križna reaktivnost. Kod križno nereaktivnih ili nepotpuno reaktivnih alergena, treba primijeniti više alergena.

Protokoli primjene SCIT:

1. klasični (1-2 doze tjedno, doza održavanja za 10-12 tj.)
2. u grozdovima – cluster (3-4 doze u istog dana u tjednu; doza održavanja za 4 tj.)
3. *Rush* – 3-4 doze u danu, doza održavanja dosegnuta za dana
4. *Ultrarush* – doza održavanja dosegnuta u 2 dana

Laboratorijska kontrola SIT:

Prick urtika ↓, sIgE ↓, IgG4 ↑

TAMARA VOSKRESENSKY-BARIČIĆ

Ključan je dodir alergena sa sluznicom usne šupljine. Izgleda da se bitni dio djelovanja usredotočuje na lokalne **dendritičke (Langerhansove) stanice u sluznici usne šupljine**, skupljene u otočiće u samoj sluznici i *lamin-i epithelialis* sluznice, koje hvataju alergen, a zatim mehanizmom inhibicije Th2 odgovora preko Th1 i Tr1 limfocita i indukcijom blokadnih protutijela putem Tr1 limfocita, pokreću proces imunosne tolerancije.

Laboratorijski su učinci slični kao kod SCIT-a: Humoralni odgovor: IgE u padu nakon inicijalnog porasta, porast IgG1/IgG4, smanjenje IL-5, povišenje IL-10, TGF-β, smanjenje eozinofilije, neutrofila i povišenje alergen specifičnih Tr (T-regulacijskih) limfocita. Ne koriste se rutinski u procjeni SLIT-a.

Do sada su standardizirani alergeni peludi trava, nekih korova i grinja.

Dokazana je učinkovitost kod rinokonjuktivitisa i astme u odraslih i djece, u pravilno odabranih pacijenata, visokim dozama koncentrata peludi i grinja. Potvrđen je klinički učinak i 3-5 godina nakon prestanka terapije. Potvrđeno je smanjenje novih alergijskih senzibilizacija. Smanjeno je javljanje astme u djece liječene sublingualnom terapijom radi alergijskog rinitisa.

Nema dovoljno dokaza o superiornosti SLIT u odnosu na SCIT, niti obrnuto.

Nuspojave su uglavnom blage: svrbež u usnoj šupljini, ili pogoršanje osnovnih simptoma (alergijski rino-konjuktivitis), a rijetko oralni alergijski sindrom (OAS). Javljaju se najviše u početku liječenja. Reguliraju se modifikacijom doze i profilaktičkom primjenom antihistaminika 1-2 h prije doze. Opisano je samo nekoliko slučajeva anafilaksije. Rizik za teške reakcije: astma, brze sheme, započinjanje u sezoni.

Sigurnosni profil jednak je u djece mlađe i starije od 5 godina

IMUNOTERAPIJA NA NUTRITIVNE ALERGENE

Kumulativna prevalencija nutritivne alergije je 5-6% u prve 3 godine. Zabluda je da alergije na hranu prestaju do 3. godine! Tek 11% alergija na jaje i 19% alergija na kravlje mlijeko prestaje do 4. god., a 80% ih prestaje tek oko 16. godine života. Na kikiriki, sezam, orašaste plodove samo 10-20% bolesnika razvije toleranciju.

Indikacija za imunoterapiju: nutritivne alergije s anafilaktičkim reakcijama; visoki specifični IgE na nutritivni alergen s rizikom anafilaksije unatoč striktnoj eliminacijskoj dijeti (mogućnost unošenja alergena u tragovima), a nemogućnost provođenja strikne eliminacijske dijeta zbog: odlaska u kolektiv, socijalne diskriminacije, financijskih razloga, polisenzibilizacije na nutritivne alergene.

Do sada iskušana kod alergije na **kravlje mlijeko, kokošje jaje i kikiriki**.

Oralna imunoterapija (OIT): Indukcija nekoliko mjeseci ili brza (nekoliko dana) do maksimalne doze koja se tolerira. Održavanje: više mjeseci.

Alergen (bjelančevina) u prahu (u slučaju mlijeka – razrijeđuje se vodom) – odmah se proguta.

Sheme primjene:

1. presezonska/sezonska;
2. cjelogodišnja;
3. ubrzana imunoterapija

Faze terapije:

1. uvodna faza 11-14 dana, s dnevnim povišenjem doze,
2. potom doza održavanja svakodnevno ili 3x/ tj (pon-sri-pet).

IRENA IVKOVIĆ-JUREKOVIĆ

SCIT na nutritivne alergene

povezan s neprihvatljivim, često sistemskim nuspojavama, a neodgovarajućim očekivanim učincima (do sada isprobano s kikirikijem)

SLIT na nutritivne alergene

50-100x veće konc. alergena nego SCIT. Učinkovitost vjerojatno ovisna o dozi. Nema standardiziranih alergenskih pripravaka (do sada anegdotalni pokušaji s lješnjakom i kivijem).

Zlatni standard dokaza /provjere preosjetljivosti na hranu

DBPCFC = *double blind placebo controlled food challenge*
[dvostruko slijepo placebo kontrolirano opterećenje (provokacija) hranom]

Doze bjelančevine: od 10-ak µg do punog opterećenja kroz 2-3 mj. – održavanje nekoliko mjeseci – prekid 2 mj. – DBPCFC.

Mogući ishodi OIT:

1. potpuni odgovor (bez reakcije na DBPCFC nakon provedene OIT, a potom eliminacije) – oko 35% bolesnika; otprilike isti postotak djece postigne prirodnu toleranciju tijekom 20 mj. praćenja i bez intervencije OIT
2. odgovor se održava samo kontinuiranim unosom nutritivnog alergena (desenzitizacija)
3. nepotpuni odgovor – podnose samo niže doze alergena
4. bez odgovora – ne podnose niti induksijsku fazu

Nuspojave: u do 30% bolesnika; češće u inicijalnoj (indukcijskoj fazi); moguća bronhoopstrukcija, rinokonjunktivitis, svrbež u ustima, gastrointestinalni simptomi.

Omalizumab + OIT: vjerojatno manje nuspojava.

NUSPOJAVE SPECIFIČNE IMUNOTERAPIJE

Povezane s alergijskom reakcijom na alergensku vakcinu, javljaju se unutar 30 min. od primjene SIT-e. Mogu biti lokalne i sistemske.

Obično se radi o prevelikoj dozi, zabuni kod uzimanja bočice s odgovarajućom koncentracijom alergenske vakcine, predubokoj aplikaciji (i.m. umj. s.c.), prebrzom povišavanju doze, visoko senzitiviziranim osobama ili imunoterapiji u sezoni izlaganja alergenima. Nuspojave su jače u virusnim infekcijama, ako se neposredno nakon aplikacije podvrgava tjelesnom naporu, ili ako bolesnik ima nedovoljno kontroliranu astmu,

SCIT: lokalna reakcija eritem+svrbež+otok (urtika) do 3 cm smatra se očekivanom; lokalne reakcije >5-7 cm. zahtijevaju reviziju doze. Udaljene i sistemske reakcije: rinokonjunktivitis, bronhoopstrukcija, gen. pruritus, urtikarija, angioedem, pad tlaka – obavezna revizija doze. Smrtni ishod je rijedak, 1:200.000.000 doza.

SLIT: lokalno svrbež u ustima, angioedem, perioralni edem, gastrointestinalni simptomi (kolike, povraćanje, proljev); udaljene nuspojave: rinokonjunktivitis, bronhoopstrukcija. Izuzetno rijetko opisan pad tlaka; da sada nijedan smrtni ishod.

Potpuni odgovor – postignuta imunosna tolerancija koja se održava i nakon prekida OIT

Održavanje tolerancije kontinuiranim unosom alergena odgovara stanju **desenzitizacije**; nema trajne imunosne tolerancije

OIT na jaje ili mlijeko rezultira bržim (4 mj.) postizanjem trajne tolerancije tih namirnica, ali po svemu izgleda da se to postiže samo u iste one djece u koje bi se to dogodilo i spontano, doduše tijekom nešto dužeg razdoblja (20 mj.)

DRAGO ČALET

Th. lokalnih reakcija na SCIT: topički led ili hladni oblog, antihistaminik p.o.

Th. udaljene ili sistemske reakcije na SCIT: prema stanju (antihistaminik, salbutamol, kortikosteroidi, adrenalin, infuzija), opservacija nekoliko sati ili hospitalizacija

Th. lokalne reakcije na SLIT: nastaviti prethodnom dozom, ili dozom od prije 2 dana, uz premedikaciju antihistaminikom

Kod udaljene ili sistemske reakcije na SLIT potrebna th. i opservacija u bolnici

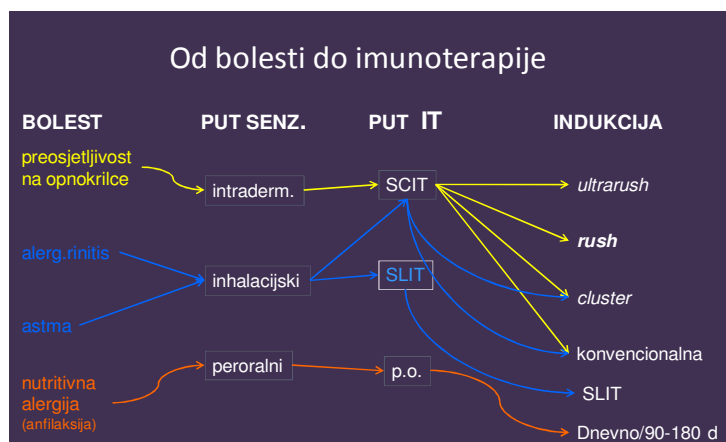
Prevenција nuspojava SIT-a: iskusan liječnik svjestan rizika; pravilan odabir bolesnika i alergenske vakcine; puna farmakološka kontrola astme; standardizirani i purificirani alergenskipripravci; uigran med. tim sposoban za brzu intervenciju; stalna reevaluacija i optimalizacija doze SIT-a.

IMUNOTERAPIJA I DESENZITIZACIJA: OD OPNOKRILACA DO LIJEKOVA

Imunoterapija alergenima postupak je liječenja alergijskih bolesti koje su posljedica neposredne alergijske reakcije tipa I mijenjanjem imunoloških i upalnih procesa pomoću doza alergena koje znatno premašuju one pri prirodnoj ekspoziciji.

Desenzitizacija - indukcija nereaktivnosti na kemijski spoj koji je prethodno bio uzrokom reakcije preosjetljivosti (alergijske ili nealergijske).

Imunoterapija - bolesti, put prirodne senzitivizacije, put imunoterapije i protokoli induksijske imunoterapije



Opnokrilci: *Apidae* (pčele i bubmari) i *Vespidae* (ose i stršljeni).

Reakcije na ubod opnokrilaca mogu biti:

1. obične lokalne → toksične
2. **velike lokalne >5-7 cm → IgE**
3. **sistemske anafilaktičke → IgE**
4. sistemske toksične > 50 uboda (nemir, povraćanje, leukemoidna reakcija; nakon 12 h generalizirani edemi; porast CK; normalizacija za 48 h)

DARKO RICHTER

Alvarez-Cuesta E et al.: Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006; 61(suppl.82):1-20

Krishna MT, Houssoon AP. Clinical immunology review series: an approach to desensitization. *Clin Exp Immunol* 2010; doi:10.1111/j.1365-2249.2010.04296.x

Cernadas JR et al (European Network of Drug Allergy and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity – a consensus statement. *Allergy* 2010; 65: 1357–1366.

Canonica GW et al. Sub-Lingual immunotherapy. WAO Position paper 2009. *Allergy* 2009; 64 (Suppl. 91): 1–59

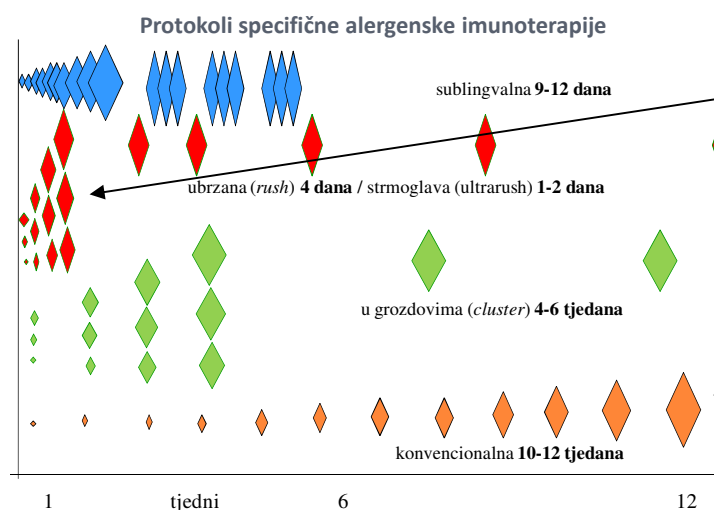
Značajna **križna reaktivnost** unutar porodica je vrlo visoka, pa se alergenske vakcine za SIT prave samo na pčelu i na osu (pčele pokrivaju bumbare, a ose stršljene).

Velike lokalne i sistemske anafilaktičke reakcije ukazuju na IgE senzitivizaciju. Velike lokalne i blaže sistemske anafilaktičke reakcije (npr. urtikarija) predstavljaju rizik od oko 20% za težu reakciju kod sljedećeg uboda. Bronhospazam i/ili pad tlaka znače rizik od 80% za tešku anafilaktičku reakciju kod novog uboda.

Dijagnoza: najmanje 2 tj. nakon uboda, optimalno 3-6 tj.; kod neg. nalaza ponoviti nakon 4-8 tj.: Prick test i/ili sIgE > 0,35 kU/L. Kožni test nema potpunu specifičnost, tj. u čak 25% slučajeva pozitivnog nalaza sljedeći ubod neće rezultirati nikakvom patološkom reakcijom; također, u do 22% negativnih nalaza, kod novog uboda doći će do sistemske reakcije. Svako, pa i najmanje povišenje sIgE značajno je; rezultati obično ne prelaze nekoliko kU/L.

Opnokrilci su najjasnija indikacija za specifičnu imunoterapiju. U indiciranim slučajevima može se primijeniti i u djece <5 godina.

Protколи SIT-e i vrijeme do postizanja doze održavanja



Kod opnokrila još uvijek samo SCIT, najčešće:

rush (doza održavanja u 4 dana) ili konvencionalna.

Svaki karo je jedna doza, veličinom se označuje rastuća doza; karo jedan iznad drugoga znači nekoliko doza u istom danu, u razmaku od 1-2 h.

Mehanizmi desenzitizacije još uvijek su hipotetski: u načelu, radi se o blokadi ili ometanju efektnog puta reakcije preosjetljivosti, a nema dubljeg učinka na procese koji do preosjetljivosti dovode

- B-laktami i karboplatinum → **IgE** → zasićenje FcεRI
 - Ostali antibiotici
 - Aspirin & NSAID
 - Takseni (paklitaksel)
 - Sulfonamidi
 - Biologici (FVIII, FIX, inzulin, Monokl-At (rituksimab) → **IgE?** → zasićenje FcεRI + blokadni IgG (inhibitor) + ???
- CAST-Elisa → Deplecija LT
Deplecija triptaze
Smanjenje transdukcijskih molekula

Indikacije za desenzitizaciju:

Preosjetljivost **tipa I** (IgE) ili **nealergijska preosjetljivost**, ako je **lijeak nezamjenjiv** (penicilin za sifilis u trudnoći; soli platine za Ca ovarija; lijek je učinkovitiji od alternativnog lijeka, npr. piperacilin, ceftazidim u CF; tuberkulostatici; ko-trimoksazol za Pneumocystis; aspirin za kardiovaskularnu prevenciju; inzulin; FIX i FVIII – NovoSeven razmjerno skupa i **slaba zamjena** za kronično liječenje hemofilije;

Stroga kontraindikacija su sve ostale alergijske reakcije (tip II-IV), osobito lijekovima inducirane imunosne hemolitičke anemije, vaskulitis (serumska blest) i **febrilni mukokutani sindromi**. Također, **prethodna teška anafilaktička reakcija**, pa i tipa I, nekontrolirana astma, srčana bolest, beta-blokatori i ACE inhibitori kontraindikacije su za postupak desenzitizacije.

Razlike provokacijskog pokusa od postupka desenzitizacije

Svojstva	Provokacijski pokus	Desenzitizacija
Preosjetljivost	ispituje se	dokazana
Svrha	dokazati ili isključiti	postići toleranciju
Početna doza	1/100-1/10 terapijske doze	1:1.000.000-1/10.000 terapijske doze
Broj koraka	3-5	>10
Vremenski razmak između doza	obično 1-2 h	15 min-2 h
Djelovanje na imunosti sustav	nema	tolerancija
Rizik alergijske reakcije	da	da
Postupak nakon nuspojave	prekid, terapija	prekid, terapija, nastavak nakon razrješenja simptoma, modifikacija protokola

ATOPY PATCH TEST

Atopy patch test (APT) u stvari je epikutani test nutritivnim i inhalacijskim alergenima koji u neke djece izazivaju kasnu alergijsku reakciju.

Pomaže u identifikaciji relevantnih alergena kod atopijskog dermatitisa i alergijske ezofago-gastro-enteropatije, osobito ako nema akutnih simptoma pri dodiru ili izlaganju alergenu (perioralnog alergijskog sindroma, urtikarije, napada rinokonjunktivitisa, bronhospazma, povraćanja, kolika ili proljeva). Može biti koristan osobito kod polisenzitizacije jer pokus eliminacije i ponovnog uvođenja dugo traje - po 3 tjedna za svaki sumnjivi alergen, a za to vrijeme prirodni promjenljivi klinički tijek atopijskog ekcema može zavarati u odnosu na moguće učinke eliminacije/provokacije.

APT ima dobru prediktivnu vrijednost. U kombinaciji s *prick* testom, APT ima visoku osjetljivost, visoku negativnu prediktivnu vrijednost i lažno negativni rezultati su rijetkost.

Glavne indikacije: atopijski dermatitis (veza preosjetljivosti na hranu i ekcema, osobito u višestruko polisenzitiziranih); sumnja na preosjetljivost na hranu bez pozitivnog SPT i sIgE; teška klinička slika ili uporne promjene atopijskog dermatitisa bez poznatog okidača.

Izvodi se aplikacijom alergenskog ekstrakta u vazelinskom vehikulumu na kožu leđa uz okluziju obično komercijalnom plastičnom komoricom kroz 48 h. Očitavanje je nakon 72 h.

IVA MIHATOV ŠTEFANOVIĆ,
BISERKA ČIČAK, RENATA
VRSALOVIĆ

Negativni prick i APT u bolesnika praktički isključuju ispitivani alergen kao relevantni čimbenik atopijskog dermatitisa

Dob ne utječe na ishod APT (dojenčad i starija djeca)

Kod male djece može biti pozitivan prije *prick*-a

Imunološki zavod Zagreb pravi 20% ekstrakte u vazelinu sljedećih alergena: kravljeg mlijeka, kokošjeg jajeta, kikirikija, pšeničnog brašna i soje.

Jasno pozitivni nalaz uključuje eritem i vezikule (++++); sam eritem smatra se negativnim nalazom. Kao najslabiji pozitivni nalaz (+) drži se eritem i infiltrat, zatim (++) eritem i nekoliko papulica, te (+++) eritem + brojne papulice (≥ 7). Valja učiniti negativnu kontrolu čistim vehikulumom (vazelin).

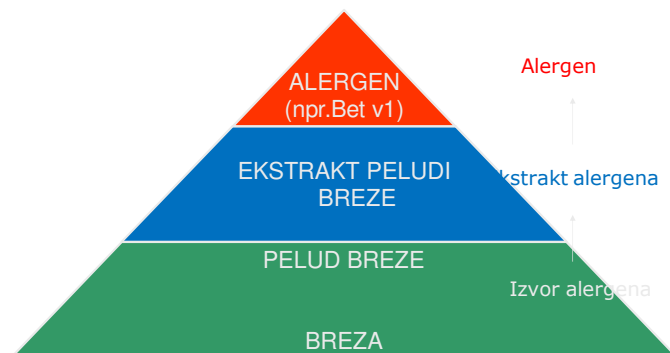
Prije APT prekinuti lokalnu terapiju (topičke kortikosteroide, imunomodulatore), a antihistaminike najmanje 72 h ranije.

APT nije posve standardiziran u pogledu koncentracije alergenskih ekstrakata koji se nanose na kožu.

Kombiniranje SPT i atopy patch testa značajno poboljšava točnost dijagnoze alergije na hranu u djece s atopijskim dermatitisom

KOMPONENTNA (MOLEKULARNA) DIJAGNOSTIKA – NOVI POGLED NA ALERGIJE

Dosadašnji dijagnostički i imunoterapijski pripravci bili su ekstrakti peludi, a sada nastupa era „čistih“ alergena ili alergenskih komponenti, koje mogu biti prirodne, ili rekombinantne.



U ekstraktu su sadržane alergenske i nealergenske komponente. Sami alergeni mogu se rastaviti na uže alergenske komponente, tj. manje molekule ili dijelove molekula s različitim alergenskim potencijalom, različitom križnom reaktivnosti, različitim intenzitetom kliničke slike i različitom prognozom glede trajanja, odnosno upornosti senzitivizacije.

Temelji križne reaktivnosti. Panalergeni - proteini slične strukture i funkcije u različitim biljnim vrstama, i često u

Jasno pozitivni nalaz (eritem i vezikule: ++++)



Određivanje sIgE uz *prick* i APT ne poboljšava dijagnostički rezultat.

TAMARA VOSKRENSKY-BARIČIĆ

Alergenske determinante ili epitopi odgovaraju strukturama koje prepoznaju specifični IgE

Epitopi su linearni slijedovi aminokiselina ili konformacijske strukture

Komponentna dijagnostika određuje alergene i epitope unutar pojedinih ekstrakata

Time dijagnostika može postati puno preciznija i informativnija, nego ako je zasnovana na alergskim ekstraktima.

Panalergeni se mogu naći u različitim dijelovima biljaka, i kod neupućenih izazvati čuđenje zbog određenih povezanih križnih reakcija: npr. pelud breze - jabuka

različitim dijelovima biljaka: npr. u peludi jedne biljke, a u plodu druge. Primjeri panalergena:

PR-10 proteini - homolozi **Bet v 1** - nestabilni

LTP (*lipid transfer protein*) - stabilni i otporni na toplinu i proteaze

Profilini - homolozi **Bet v 2** – nestabilni – uglavnom OAS, smatraju se najmanje klinički relevantnim (rajčica, citrusi)

Pričuvni proteini (2S albumini, 7S/11S globulini) – stabilni

- teže sistemske reakcije (sjemenke, orašasto voće)

CCD (*cross reactive carbohydrate determinants*) – široko rasprostranjeni u peludima (mačica – *Phleum pratense*, pelin – *Artemisia vulgaris*), biljnoj hrani, ali i otrovu pčela (do 25%) i osa (do 10%), pri čemu mogu biti uzrokom križne reaktivnosti između opnokrilaca, ili čak lažno pozitivnog nalaza na opnokrilca, u slučaju, npr., senzitivacije na livadnu mačicu i pelin.

Križna reaktivnost među biljkama: peludi ↔ plodovi

PELUD DRVEĆA (breza, lijeska, joha) ↔ koštuničavo voće (uklj. jabuku) lješnjak, kivi, i neko povrće (mrkva, celer)

PELUD TRAVA ↔ žitarice- brašno, kikiriki, soja, rajčica, krumpir

PELUD KOROVA (pelin, limundžik) ↔ celer, mrkva, začini, lubenica, banana, krastavac

LATEKS (GUMA) ↔ avokado, banana, kivi

Danas je proizvedeno 100-tinjak alergenskih komponenti iz svih skupina alergena. Npr., za livadnu mačicu (*Phleum pratense*) ima već 8 alergenskih komponenti. U *prick* testu i u nalazu sIgE sa sadašnjim reagencijama (ekstraktima) osoba alergična na livadnu mačicu reagirati će različitim intenzitetom, već prema alergenskim komponentama na koje je preosjetljiva. Razradom pojedinih alergenskih komponenti dobiva se uvid u profil senzitivacije, moguće križne reakcije te najbolji izbor pripravka za specifičnu imunoterapiju.

„Žešće“ **alergenske komponente** do sada poznate: iz kikirikija rAra h 1,2 i 3; iz breskve rPru p 3; iz jajeta nGal d 1; iz lješnjaka rCor a 8; iz pšenice rTri a 19.

* * *

PR10: Uzrok su križnim reakcijama između primarne senzitivacije na pelud breze (Bet v 1) i voće (jabuka). Pelud izaziva dišne alergije, a voće (peri)oralni alergijski sindrom (OAS)

LTP: teže sistemske reakcije na različito koštuničavo voće s križnom reaktivnosti između voća (breskva, trešnja, šljiva, itd.). Razmjerno često u sredozemnom podneblju.

Životinski proteini križne reaktivnosti:

TROPOMIOZINI: rakovi, grinje, žohari

PARVALBUMINI: rzne ribe, žabe

ALBUMINI: mlijeko, jaja, piletina, govedine, križna reaktivnost među raznovrsnim sisavcima

NOMENKLATURA ALERGENSKIH KOMONENTI:

rBet v 1 = rekombinantni glavni alergen peludi breze *Betula verrucosa* 1 (niži brojevi obično znače jači alergen)

rBet v 4 = rekombinantni alergen peludi breze (osim 1, postoji oš nekoliko alergenskih komponenti: 2, 4, 6)

nOle e 1 = prirodni (prirodni) alergen peludi masline *Olea europea*