

## Anafilaksja indukowana wysiłkiem

RADOSŁAW GAWLIK

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,  
Alergologii Immunologii Klinicznej,  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Poniżej przedstawiam stanowisko Europejskiej Akademii Alergologii Immunologii Klinicznej poświęcone indukowanej wysiłkiem anafilaksji (*Exercise-induced anaphylaxis*, EIA), przygotowane przez Task Force złożone z ekspertów zajmujących się tym tematem. Anafilaksja indukowana wysiłkiem występuje rzadko. Jak wskazuje nazwa reakcja anafilaksja występuje w związku z wysiłkiem fizycznym lub aktywnością fizyczną. EIA może być związana ze spożyciem określonego pokarmu przed lub po wysiłku co określone jest jako *food-dependent exercise-induced anaphylaxis* (FDEIA). EIA obserwowano zarówno u wyczynowych sportowców jak też u osób sporadycznie ćwiczących, podejmujących niewielką aktywność fizyczną np. taniec, szybki marsz, grabienie liści.

Spośród 6222 znalezionych publikacji ostatecznej analizie poddano tylko 21 wartościowych oryginalnych prac. Większość publikacji poświęconych tematyce anafilaksji powysiłkowej obejmuje opis pojedynczego lub serii przypadków. W przedstawionym piśmiennictwie wymienionych jest kilka hipotez choroby.

Wśród hipotez wyjaśniających patomechanizm EIA należy wymienić:

- 1) zwiększoną przepuszczalność żołądkowo-jelitową (n=3),
- 2) aktywację tkankowej transglutaminazy (n=3),
- 4) redystrybucję przepływu krwi oraz heterogenność komórek tłuszcznych (n=14),
- 5) zwiększoną osmolarność osocza prowadzącą do uwalniania histaminy z bazofilów (n=4),
- 6) zmianę pH i aktywację komórek tłuszcznych (n=1).

Hipoteza zwiększonej przepuszczalności jelitowej zakłada uszkodzenie połączeń między enterocytami co miałyby skutkować ułatwionym wchłanianiem alergizujących białek pokarmowych. Do takiego uszkodzenia dochodzi pod wpływem gorącego pokarmu, po spożyciu alkoholu bądź niesterydowych leków przeciwzapalnych. Badania potwierdzające powyższe są nieliczne (3) i niskiej jakości. Dodatkowo badania fizjologów dowodzą, że jedynie długotrwały i bardzo intensywny wysiłek jak triathlon czy maraton zmieniają integralność i przepuszczalność jelita cienkiego.

Hipoteza druga jest wysuwana w patogenezie FDEIA. Najważniejszym pokarmem są produkty zawierające pszenicę a swoicie omega-5 gliadynę. Ograniczone badania prezentują przypadki anafilaksji wywołanych spożyciem produktów pszenicy. Ten typ anafilaksji nosi nazwę WDEIA (*wheat-dependent EIA*). Za główny alergen uważa się g-gliadynę. Wysiłek miałby zwiększać aktywność transglutaminazy tTG co ułatwia wchłanianie gliadyny. Badań na ten temat jest mało i żadne dotąd nie potwierdziło WDEIA w próbie prowokacyjnej. Najwięcej badań (n=14) przeprowadzono nad redystrybucją przepływu krwi z brzuszego do pracujących mięśni, a wraz z tym przemieszczaniem się niedojrzałych komórek tłuszcznych. Alergeny docierające w większej ilości do mięśni i skóry uwalniają tam większą ilość mediatorów.

Podobnie hipoteza zwiększonej osmolarności podczas wysiłku a w konsekwencji aktywacji bazofilów i zwiększonego uwalniania histaminy opiera się na badaniach o niskiej sile dowodów. Jest mało prawdopodobne aby wysiłek zwiększał osmolarność do wartości w których dochodzi do aktywacji bazofilów.

Pojedyncze opisy przypadku sugerują obniżenie pH jako przyczynę obserwowanych po wysiłku anafilaksji. Brak wiarygodnych badań potwierdzających tą hipotezę.

Autorzy stanowiska uważają, mając na uwadze dotychczasowy ubogi materiał naukowy, że wyjaśnienie patomechanizmu EIA wymaga stworzenia globalnego projektu badawczego poświęconemu temu problemowi.

## Fenotypy i endotypy alergicznego nieżytu nosa – dokument PRACTALL

BOLESŁAW SAMOLIŃSKI

Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

PRACTALL to seria dokumentów z dziedziny alergologii opracowanych w wyniku partnerstwa Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej oraz Amerykańskiej Akademii Alergii, Astmy i Immunologii, mające na celu zharmonizowanie standardów diagnostycznych i terapeutycznych na obu kontynentach wg najlepszych i najnowszych badań opartych na faktach. Alergiczny nieżyt nosa (ANN) znajduje się w trzech dokumentach PRACTALL, jednak najpełniej opracowany jest pod kierunkiem prof. N. Papadopoulosa (Allergy 2015; 70: 474-94).

Klasyfikacja fenotypów nieżytów nosa (NN) znana jest od końca lat 70. Polega na połączeniu wywiadu chorobowego (czas, okres trwania i dominacja poszczególnych dolegliwości), symptomatologii, badaniach diagnostycznych, głównie testach skórnych i ocenie sIgE, a także współwystępowaniu chorób, stopnia ich kontroli, oraz wpływie czynników środowiskowych. W diagnostyce różnicowej uwzględnia się 3 główne podgrupy: alergiczne, infekcyjne, i niealergiczne nieinfekcyjne nieżyty nosa. Fenotypy ANN dzieli się wg stopnia ciężkości i czasu trwania objawów, co stanowi podstawę rekomendacji terapeutycznych (ARIA 2001, 2010).

Nowe podejście do klasyfikacji oparte jest na wprowadzeniu endotypów, które oznaczają odmienności nie w obrazie klinicznym, ale w patofizjologii schorzeń zapalnych błony śluzowej nosa. Tak więc, przy podobnym przebiegu klinicznym (fenotypie) zwraca się uwagę na patomechanizm zapalenia (endotyp), co istotnie zmienia i personalizuje strategie terapeutyczne. Stąd wywodzi się termin precyzyjna medycyna (z ang. *precision medicine*). Obecnie rozróżnia się następujące endotypy NN: Th2 zależne, Th1 zależne, neurogenne i dysfunkcje nabłonkowe. Zespoły chorobowe, które wyrastają na podłożu tych endotypów mogą się ze sobą zająć (zespoły nakładania), tworząc skomplikowaną sieć wzajemnych zależności, dodatkowo powiązanych z fenotypami. Np. NN infekcyjny może wystąpić w przebiegu ANN. Neurogenne endotypy występują we wszystkich postaciach fenotypowych, zapalnych i częściowo niezapalnych zmian NN, dając w obrazie klinicznym nadreaktywność. Liczy się jednak dominujący charakter danego patomechanizmu w ostatecznym powstawianiu i przebiegu poszczególnych rodzajów fenotypów.

## Choroby skóry

ANNA ZALEWSKA-JANOWSKA

Zakład Psychodermatologii, Międzywydziałowa Katedra Immunologii Klinicznej i Mikrobiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Choroby skóry stanowią znaczną część specjalizacji w zakresie alergologii. Tak zwany ekspercki przegląd publikacji obejmujący ostatnie kilkanaście miesięcy w obrębie wyżej wymienionej tematyki, prezentowany w trakcie zwięzłego dwudziestominutowego wykładu, jest niewątpliwym wyzwaniem zarówno dla prelegenta, jak i jego słuchaczy.

Celem wykładu jest przedstawienie kilku subiektywnie wyselekcjonowanych przez prelegentkę oryginalnych doniesień piśmiennictwa z zakresu alergologii dermatologicznej i przedstawienie ich użyteczności w praktyce alergologicznej.

Prelegentka skupiła się na doniesieniach dotyczących atopowego zapalenia skóry (AZS), która to choroba mimo ogromu prac naukowo-badawczych prowadzonych na całym świecie, nadal przysparza bardzo dużo problemów w codziennej praktyce klinicznej.

Podczas wykładu zostaną omówione wybrane doniesienia na temat stosowania miodu manuka w leczeniu AZS, współistnienia AZS z chorobami układu krążenia, różnic w ocenie klinicznej ciężkości choroby przez dorosłych pacjentów oraz ich lekarzy, pochylenia się nad zagadnieniem opornego na leczenie AZS w porównaniu do choroby rozwijającej się w wieku dorosłym, a także stanu wiedzy rodziców dzieci z AZS na ich postawę i zachowanie w stosunku do swoich pociech.

## Ciężkie atopowe zapalenie skóry

ROMAN J. NOWICKI

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Atopowe zapalenie skóry jest przewlekłą dermatozą zapalną o nawrotowym przebiegu oraz interdyscyplinarnych powikłaniach (tab. I) [1,2]. Zaburzenia bariery naskórkowej w AZS są efektem współdziałania czynników genetycznych, immunologicznych i środowiskowych [3].

Tabela I. Interdyscyplinarne powikłania AZS

Nadwrażliwość → wpływ na psychikę	Zaburzenia mowy
Zaburzenia snu	Dolegliwości gastryczne
Możliwość ryzyka autyzmu	Otyłość brzuszna
Stygmatyzacja ADHD u młodszych dzieci	Choroby serca i naczyń
Depresja u starszych	Nadciśnienie
Szkody posterydowe	Osteoporoza, złamania
Infekcje bakteryjne, grzybicze i wirusowe	Bielactwo
	Łysienie plackowate

Obok defektu odporności wrodzonej, zaburzenia dotyczą również odporności nabytej predysponując do powikłań infekcyjnych w tej grupie chorych. Mikrobiom skóry atopowej różni się znacznie od mikrobiomu zdrowych dzieci. W okresie poprzedzającym nasilenie stanu zapalnego dochodzi do wyraźniej przewagi *S. aureus*, a ciężkość stanu zapalnego skóry koreluje z zagęszczeniem patogenu. Trwająca od wczesnego dzieciństwa choroba ma swoje konsekwencje zdrowotne nie tylko w wymiarze fizjologicznym ale również psychologicznym i społecznym. Skuteczne leczenie wymaga zatem indywidualnego podejścia do problemów pacjenta i bardzo ścisłej **współpracy** pacjenta i/lub opiekuna z lekarzem. Do prawidłowego wykonywania zaleceń lekarskich oraz współpracy przy identyfikacji czynników zaostojających niezbędna jest **edukacja** pacjenta i/lub opiekuna i/lub opiekuna (tab. II). Chory powinien aktywnie uczestniczyć w procesie leczenia posiadając wystarczającą ilość informacji o chorobie [3-5]. W uogólnionych, nawrotowych przypadkach AZS przed zastosowaniem terapii systemowej zaleca się **opatrunki mokre** (*wet wrap therapy*), które należy stosować przynajmniej przez okres czterech tygodni [6].

W przypadkach ciężkich i opornych na leczenie (SCORAD > 40), które znacznie obniżają jakość życia zarówno

Tabela II. ABC postępowania w AZS [5]

<b>A</b> unikanie czynników zaostojających	(np. środki drażniące, alergeny) – krytyczna ocena: wykonanych testów alergicznych, zastosowanej diety, warunków środowiskowych;
<b>B</b> naprawa bariery naskórkowej	– odpowiednio dobrane emolienty: nawilżanie i natłuszczenie, przerwanie cyklu świąd-drapanie; – rozważenie zastosowania mokrych opatrunków na obszary opornego wyprysku;
<b>C</b> kontrola stanu zapalnego oraz infekcji	– rozważenie terapii proaktywnej (2x w tyg.) u pacjentów z wypryskiem nawrotowym; – wiarygodna diagnostyka zakażeń (hodowla, antybiogram, PCR); – zastosowanie odpowiednich leków antydrobnoustrojowych; – stosowanie miejscowych glikokortykosteroidów (mGKS), lub miejscowych inhibitorów kalcyneuryny (mIK).

pacjentów jak i ich rodzin, zalecana jest hospitalizacja w oddziałach dermatologicznych, posiadających doświadczenie w terapii AZS. Należy rozważyć zastosowanie: **cyklosporyny** (pierwsza linia terapeutyczna), **azatiopryny** (druga linia terapeutyczna), **metotreksatu** (trzecia linia terapeutyczna) a w niedługiej przyszłości **dupilumabu** oraz innych leków biologicznych [7].

### Piśmiennictwo:

1. Silverberg JI, Simpson EL. Association between severe eczema in children and multiple comorbid conditions and increased healthcare utilization. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 476-86.
2. Strom MA, Silverberg JI. Eczema is associated with childhood speech disorder: a retrospective analysis from the National Survey of Children's Health and the National Health Interview Survey. *J Pediatr* 2016; 168: 185-92.
3. Ahrens B, Staab D. Extended implementation of educational programs for atopic dermatitis in childhood. *Pediatr Allerg Immunol* 2015; 26: 190-6.
4. Wilkowska A. Szkoła atopii. (w) Atopowe zapalenie skóry w praktyce. Nowicki R (red.). Cornetis, Wrocław 2013: 219-30.
5. Boguniewicz M, Leung DYM. The ABC's of managing patients with severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 511-2.
6. Oranje AP, Devillers A., Kunz B i wsp. Treatment of patients with atopic dermatitis. Using wet-wrap-dressings with diluted steroids and/or emollients. An expert-panel's opinion and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 1277-86.
7. Gooderham M, Lynde CW, Papp K i wsp. Review of Systemic Treatment Options for Adult Atopic Dermatitis. *J Cutan Med Surg* 2017; 21(1): 31-9.

## Alergia na pokarmy

ANETA KROGULSKA

Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Alergia na pokarmy (AP) jest schorzeniem szeroko rozpowszechnionym, dotyczącym ok. 8% dzieci i 4% dorosłych, w dodatku o narastającym trendzie występowania. Ponadto obserwuje się wydłużanie czasu nabywania tolerancji – tylko 22% dzieci nabywa tolerancję w 4. r.ż. Cały czas poszukuje się przyczyn obserwowanego trendu, między innymi w różnicach geograficznych, rasowych i innych. Ostatnio wysunięto hipotezę, iż „zachodni” styl życia i dieta bogata w końcowe produkty glikacji promują rozwój AP. Do znanych czynników ryzyka rozwoju AP należy również atopowe zapalenie skóry. Udowodniono, że skóra, szczególnie uszkodzona, z defektem filagryny, predysponuje do rozwoju uczulenia na pokarmy, co znalazło odzwierciedlenie w hipotezie podwójnej ekspozycji na alergeny w patogenezie AP. Ponadto wobec udokumentowania dysbiozy w przebiegu AP, coraz więcej badań wskazuje na znaczącą rolę mikrobioty w rozwoju AP.

Istotne znaczenie dla prewencji pierwotnej AP ma czas wprowadzania pokarmów uzupełniających do diety dziecka. Na podstawie wyników badania LEAP Study stwierdzono, że wczesne wprowadzenie orzeszków ziemnych do diety zmniejsza ryzyko rozwoju alergii na nie u dzieci nienależących, jak i należących do grupy ryzyka. Badania dotyczące innych alergenów i populacji celem prewencji alergii trwają nadal. Choć dotychczas nie udowodniono prewencyjnego wpływu pro i prebiotyków na rozwój alergii, to problem jest nadal otwarty i budzi nadzieję na możliwe zahamowanie marszu alergicznego. Znaczenie mieszanek hydrolizowanych w prewencji alergii jest niejasne. Zespołami klinicznymi wzbudzającymi największą trudność diagnostycznych są: zapalenie jelita cienkiego i grubego indukowane białkami pokarmowymi (FPIES) i eozynofilowe zapalenie przewodu pokarmowego.

W diagnostyce AP ciągle poszukuje się nowych metod. Ostatnio wykazano przydatność biomarkerów metylacji DNA w różnicowaniu między uczuleniem a AP. Metodą pozwalającą na lepsze zrozumienie występujących objawów i indywidualizację postępowania w leczeniu pacjenta pozostaje molekularna diagnostyka alergii (CRD). Test aktywacji bazofila (BAT) jest metodą, na podstawie której można przewidywać ryzyko AP, ocenić stopień ciężkości reakcji alergicznej, próg reaktywności, ograniczyć konieczność wykonywania OFC i zastąpić inne metody diagnostyki IgE-zależnej AP.

W leczeniu AP nadzieję stwarzają metody immunoterapii: odczulanie przezskórne, podjęzykowe i doustne, wzbogacone o probiotyki i anty-IgE. Warto podkreślić, że stosowanie wypiekanych produktów mleka i jajek stanowi formę doustnej immunoterapii.

## Testy *in vitro* w diagnostyce alergii na leki – stanowisko EAACI

MARTA CHEŁMIŃSKA

Klinika Alergologii Katedry Pneumonologii i Alergologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Diagnostyka reakcji nadwrażliwości na leki (ang. *drug hypersensitivity reactions*, DHR), obejmująca testy *in vivo* i *in vitro*, jest przedmiotem szczególnego zainteresowania. Testy *in vivo* cechują się wysoką czułością, są czasochłonne, kosztowne i niosą za sobą wysokie ryzyko reakcji zagrażającej życiu (zwłaszcza testy prowokacyjne). Istnieje obecnie kilka dostępnych metod *in vitro*, które można sklasyfikować w dwóch głównych grupach: te, które pomagają scharakteryzować aktywną fazę reakcji i te, które pomagają zidentyfikować lek – sprawcę DHR. Grupy robocze należące do *European Network on Drug Allergy* i *Drug Allergy Interest Group of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology* opracowały konsensus określający przydatność poszczególnych metod diagnostycznych *in vitro*, wykorzystywanych w diagnostyce DHR.

Opracowane zalecenia podkreślają konieczność poszukiwania nowych rozwiązań, ponieważ nie ma wystarczającej ilości badań poświęconych tej tematyce, badania przeprowadzone są na niewielkich grupach badanych oraz brak jest badań dobrze kontrolowanych. Brak jest także badań powtarzalnych, przeprowadzonych w dobrze scharakteryzowanych grupach chorych. Problemem jest także niewłaściwe raportowanie polekowych zdarzeń niepożądanych przez pacjentów, co w konsekwencji prowadzi do przepisywania chorym leków alternatywnych, nie zawsze zgodnych ze standardami leczenia. Bardzo istotne jest wytypowanie właściwych leków, z którymi należy przeprowadzić diagnostykę.

Dotychczasowa diagnostyka DHR opiera się przede wszystkim na przeprowadzeniu szczegółowego wywiadu, wykonaniu testów skórnych i prób prowokacyjnych. Informacje te zostały zawarte we wcześniejszym dokumencie opracowanym przez *Drug Allergy Interest Group of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology*. Szczegółowo opisano te grupy leków, które najczęściej są sprawcami DHR – antybiotyki beta-laktamowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz środki kontrastowe. We wszystkich dokumentach podkreśla się konieczność znalezienia uniwersalnego testu, który określi charakter reakcji a także pozwoli na przewidywanie jej przebiegu. Jest to szczególnie ważne dla tych pacjentów, którzy jednocześnie otrzymali kilka leków, a także dla tych, u których wykonanie testów skórnych jest przeciwwskazane ze względu na przebiecie ciężkiej, zagrażającej życiu DHR. W prezentowanym dokumencie eksperci nie osiągnęli porozumienia co do wartości metod *in vitro* do diagnozowania DHR.

Celem opracowania było jedynie przedstawienie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego tego problemu.