

- } ALERGOLOŠKA IN  
IMUNOLOŠKA SEKCIJA  
SZD
- } ZDRUŽENJE  
OTORINOLARINGOLOGOV  
SLOVENIJE SZD
- } KLINIKA ZA ORL IN CFK

Zbornik sestanka:

## **Preobčutljivost v ORL področju**

Ljubljana, Medicinska fakulteta  
11. april 2015

Izdajatelj  
Alergološka in imunološka sekcij SZD

Uredniki zbornika  
Mitja Košnik, Irena Hočevar Boltežar,  
Robert Marčun

Organizacija srečanja  
Robert Marčun

**Izvedbo sestanka so omogočili:**

**Glaxo SmithKline**  
**Novartis**

Astra  
Boehringer Ingelheim  
Chiesi  
Ewopharma  
Lek  
IRIS  
Novartis

# Program

8:30: občni zbor Alergološke in imunološke sekcije

9.00–14.15 **Preobčutljivost v ORL področju**

**Moderatorja:** Irena Hočevar Boltežar, Mitja Košnik

9:00	Battelino, Lalek	Imunologija, alergija pri boleznih notranjega ušesa
9:30	Urbančič, Eržen	Alergijski glivični rinosinuzitis
10:00	Jenko, Koren Jeverica	Nosna obstrukcija in izlivni otitis pri otrocih
10:30	Hočevar, Bajrović	Alergija pri boleznih grla
11:00	Šereg, Škr gat, Janša	GERB, posteriorni laringitis, kašelj
11:30	Grošelj, Zidarn	Nenadno nastali edem zgornjih dihal
12:00		Satelitski simpozij
12.15		Kosilo
13:00	Soklič	Imunski odziv pri nosnih polipih
13:15	Kopač	Alergija za lokalne anestetike in antibiotike (praktično odločanje)
13:45	Košnik, Korošec, Kern, Jenko	Kako organizirati alergološko diagnostiko ORL bolezni
14:15		Zaključek srečanja

# IMUNOLOGIJA IN ALERGIJA PRI BOLEZNIH NOTRANJEGA

Saba Battelino, UKC Ljubljana, Klinika za ORL in CFK

Nika Lalek, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

**Avtoimuna obolenja** so definirana kot obolenja, kjer telo spozna kot antigen lastno celico.

## Slušni del notranjega ušesa in avtoimuna obolenja

### Uvod

Avtoimuna obolenja notranjega ušesa – AIED (angl.: Avtoimmune Inner Ear Disease) predstavljajo širok spekter obolenj vendar predstavljajo manj kot odstotek vzrokov za zaznavno izgubo sluha (1). Prvi pisec, ki je opisal AIED je bil McCabe leta 1979 in predstavil je svojo serijo osemnajstih bolnikov, ki so imeli bilateralno, najpogosteje asimetrično progresivno izgubo sluha, ki je odreagirala na imunosupresivno terapijo (2). Najpogosteje so prizadete notranje dlačnice (3), kakor tudi ravnotežnostni del notranjega ušesa (4). Avtoimuna obolenja polžka ostajajo še nerazjasnjena zaradi nezmožnosti biopsije brez večje škode in posledično pomanjkanja specifičnih markerjev, ki bi omogočili potrditev avtoimunega vzroka upada funkcije (3).

Pri avtoimunih obolenjih notranjega ušesa naj bi imeli pomembno vlogo CD4+ T celice in interleukina 17, obstaja pa še cel spekter AIED, ki niso povezana s to celico, ki ne odreagirajo na kortikosteroidno terapijo in ki naj bi imeli genetsko ozadje (5,6). Avtoimuno obolenje notranjega ušesa se lahko začne s vdorom bakterije ali virusa v celico notranjega ušesa, ki tako sama postane antigen ki nato posledično sproži imunsko reakcijo katere tarča je sama. Tudi pri poškodbah ali operacijah lahko pride do razkritja sicer skritih antigenov notranjega ušesa (6,7). Avtoimuno teorijo nastanka AIED potrjuje tudi dejstvo, da je v družinski anamnezi teh bolnikov pogosto prisotna Bechterjeva bolezen, Wegenerjeva granulomatoza, relapsing polihondritis in podobne bolezni. Pri bolnikih s AIED je nemogoče dokazati monoklonsko infoltracijo ali nalaganje antigen – protitelo kompleksov v notranjem ušesu. Specifičen peptid, ki se nahaja samo v notranjem ušesu, najpomembnejša komponenta ekstracelularnega matriksa za kolagenom je cochlin (angleško) in nanj usmerjene T limfocite se uporablja v kliničnih živalskih modelih za študij AIED (1,3).

### Klinični potek avtoimunih obolenj notranjega ušesa

Klinično vidimo hitro napredujočo, fluktuirajočo, skoraj vedno obojestransko. Progresija izgube sluha je počasnejša kot pri nenadni izgubi sluha vendar bistveno hitrejša kot pri starostnem pešanju sluha. Vestibularni simptomi slo lahko pridruženi v manj kot 50 % (1). Vsi ostali znani dejavniki izgube sluha pa morajo biti odsotni. Možno pa je, da se AIED pojavlja v sklopu drugih avtoimunih sindromov in obolenj kot so Susacov Sindrom in psoriza (8,9).

### Zdravljenje avtoimunih obolenj notranjega ušesa

Od njihovega prvega opisa 1979 pisca McCabeja ostaja klasična terapija zdravljenja AIED s kortikosteroidi. Z izboljšanjem sluha na sistemsko kortikosteroidno terapijo se odzove okoli 60 % tako zdravljenih bolnikov (1). Opisanih pa je kar nekaj bolnikov, ki ne odreagirajo na to terapijo (3). Kot terapijo pri bolnikih z AIED, ki ne odreagirajo na kortikosteroide pa se uporablja še ciklofosamid, metotreksat, infliksimab, anakinra in plazmaferetsko odstranjevanje imunskih kompleksov iz telesa (1,10, 11).

## Vestibularni del notranjega ušesa in avtoimuna obolenja

O vestibularnih avtoimunih obolenjih je znanega še manj. Pri enostranski prizadetosti niso opisane. Opisujejo, da naj bi šlo pri obojestranskih idiopatskih vestibulopatijah v 20 – 50 % za idiopatsko obolenje. Žal neizbežen simptom obojestranske vestibulopatije je pojav oscilopsije, ki je zelo moteč za bolnika. Kot eden izmed možnih vzrokov za obojestransko vestibulopatijo se opisuje tudi avtoimuni vzrok. Antigeni naj bi bili v membrani labirinta. Tudi tu opisujejo predhodno okužbo kot možni sprožilni dejavnik za nastanek avtoimunega obolenja obeh labirintov (4).

### **Alergija pri boleznih notranjega ušesa**

V zadnjih 20 letih se v sklopu teorije enotne dihalne poti razkrivajo nove etiološke povezave med alergijo (pod alergijo smatramo tip I hipersenzitivnosti po Coombs in Gellu, torej od IgE odvisno bolezen) in razvojem disfunkcije Eustachijeve cevi brez ali z vnetjem srednjega ušesa z izlivom. Praktično nič ni v alergološki literaturi napisanega o povezavi med alergijo in simptomi ter znaki bolezni notranjega ušesa. Slednjo že nekaj desetletij opaža in opisuje skupina otorinolaringologov.

Prvi je kot možen vzrok Menierove bolezni (MB) predlagal alergijsko teorijo Duke leta 1923. V sedemdesetih letih 20 stoletja so začeli opažati izrazito izboljšanje simptomov MB pri bolnikih, ki so bili bodisi na eliminacijski dieti ob potrjeni senzibilizaciji za prehrabene alergene bodisi so prejeli zdravljenje s specifično imunoterapijo z inahalacijskimi alergeni (13, 14). Večino člankov z omenjenega področja je objavila Dereberyjeva, ki je ponudila tudi imunološko razlago domnevne povezave, večina ostalih avtorjev, ki omenja povezavo med MB in alergijskimi boleznimi, pa citira prav omenjeno avtorico. Po trenutno dostopnih informacijah zaenkrat ne obstaja niti ena prospektivna dvojno slepa študija, ki bi vključevala bolnike z MB in alergijskim rinitisom in rezultate eventuelnega antialergijskega zdravljenja (npr. s specifično imunoterapijo).

### Menierova bolezen

Pri MB gre za intermitentne epizode vrtoglavice, flukturnirajoče senziorinevralne naglušnosti, tinitusa ter občutka pritiska v ušesu. Prvi jo je opisal Prosper Menier leta 1861. Osnovni patofiziološki mehanizem je hidrops endolimfe, zaradi malabsorpcije slednje v *ductusu endolymphaticusu* in *sacculusu*. Od vzrokov najpogosteje omenjajo okužbe, kronično vnetje srednjega ušesa, kronični mastoiditis, travma (fizična, akustična), otoskleroza, maligne bolezni, alergija in avtoimune bolezni (12).

Endolimfa v glavnem nastaja v *strii vascularis*, absorpcija pa poteka v *ductusu endolymphaticusu* in *sacculusu*. V primeru ovire pred *sacculusom*, slednji ne dobi zadostne količine endolimfe, kar je signal za povečano produkcijo endolimfe (preko hormona *saccina*). *Sacculus* lahko izloča tudi glikoproteine, ki osmotsko vlečejo endolimfo v omenjeno strukturo. Nastanek oviranega odtoka endolimfe naj bi bil v večini primerov zelo počasen proces, ki nastaja leta. Lahko je posledica vnetja npr. v otroštvu, sama bolezen pa se klinično pokaže šele v odrasli dobi. Pri poškodbah temporalne kosti je možen takojšnji hidrops (12, 13, 14, 16).

S strukturno analizo temporalne kosti so ugotovili, da je pri vseh bolnikih z MB prisotna perisakularna fibroza, izguba epitelijske integritete, zoženost lumna *ductus endolymphaticusa*, pogosto pa še atrofija oz. hipoplazija *sacculusa* (12).

### Domnevne imunološke spremembe notranjega ušesa pri alergijskih boleznih

V labirintu je analogno krvno-možganski barireri prisotna krvno-labirintna bariera. V preteklosti so zato domnevali, da je tudi notranje uho kot možgani imunsko privilegirano. Imunoaktivno središče notranjega ušesa predstavljata *ductus endolymphaticus* in *sacculus* (14, 15).

Vstopno mesto levkocitov v *cochleo* je preko *v. modiolaris spiralis* (13). Do sedaj so v *ductusu endolymphaticusu* in *sacculusu* potrdili prisotnost IgG, IgM in IgA, ne pa tudi IgE. Dereberyjeva opisuje tri možne teorije mehanizma nastanka hidropsa endolimfe pri katerih vzrok je po njenem alergijsko vnetje.

Prva teorija govori o notranjem ušesu kot tarčnem organu. V perisakularnem vezivnem tkivu so namreč prisotni številni levkociti, med drugimi tudi mastociti. Degranulacija mastocitov naj bi povzročila klinično hidrops endolimfe preko aktivacije in akumulacije eozinofilcev. Vstopno mesto alergena naj bi bilo skozi periferne fenestrirane žile v *sacculusu*. Omenjena anatomija žil omogoča vstop mediatorjev (npr. histamina) z distalnih mest, kjer poteka alergijsko vnetje. Druga teorija govori o razvoju MB po tipu bolezni imunskih kompleksov. *Sacculus* in *ductus endolymphaticus* oskrbuje fenestrirana *a. meninga posterior*, ki omogoča prehod imunskih kompleksov (IK). Dereberyjeva domneva, da se lahko v krvi krožeči imunski kompleksi, ki

vsebujejo prehranske alergene, nalagajo v *ductus endolymphaticus*, kjer potem povzročajo alergijsko vnetje (13, 14, 16, 19).

Tretjo možnost okvare notranjega ušesa naj bi predstavljala interakcija med virusnim antigenom in alergenom. Okužba z respiratornim virusom povzroči blago kronično vnetje v *sacculusu*. Sledi okvara absorpcije endolimfe. To sicer ni dovolj za okvaro sluha oz. omotico ali vrtoglavico, slednjo povzroči kasnejši prekomerni nastanek endolimfe, torej na račun alergije, ki ob konstatni virusni okužbi poveča sproščanje histamina. Po drugi strani pa okužba okvari epitelijsko površino in tako omogoči lažji prehod alergena v notranje uho ter poveča odzivnost slednjega na histamin (13, 14).

### Razprava podatkov iz literature

Glavna težava študij, ki povezujejo MB z alergijo je predvsem sama opredelitve alergijske bolezni oz. atopijskega statusa. Kar nekaj študij Derenberyjeve in Sena temeljijo izključno na anamnestični osnovi postavitve diagnoze alergije. Sen je s sodelovci raziskoval prevalenco migrene in alergijske bolezni v skupini bolnikov z MB. Bolniki z MB in bolniki v kontrolni skupini (pacienti, ki so ORL kliniko obiskali zaradi druge patologije, torej ne MB) so dobili vprašalnike ali imajo kakršnokoli alergijo oz. ali ima alergijo kdo od svojcev. Bolniki z MB so v 51.9 % potrdili, da imajo vsaj eno od alergijskih bolezni, v kontrolni skupini pa je alergijsko bolezen imelo 23 % preiskovancev. Tudi migrena je bila v skupini bolnikov z MB pogostejša (39 %) kot v kontrolni skupini (18 %). V skupini bolnikov z MB in migreno pa je bilo samooklicanih bolnikov z alergijo kar 71 %. Atopijskega statusa s kožnimi testi ali serološko niso opredeljevali.

Tudi Derenberyjeva ugotavlja med 734 bolniki z Menierovim sindromom veliko prevalenco različnih alergij (41 %). Slednje je potrdila s kožnimi oz. *in vitro* testi. Od teh 734 preiskovancev se jih je 58 % že pred testiranjem opredelilo, da imajo eno od alegijskih bolezni (14). Ponovno je bila diagnoza v glavnem postavljena na osnovi samoopredelitve bolnikov kot alergikov. Derenberyjeva je res največkrat pri bolnikih z MB potrdila senzibilizacijo s pšenično moko oz. gliadinom (16), v glavnem s poznimi odčitki kožnih testov, kar sugerira na celično imunost (T limfociti), ne IgE posredovano. Glede na literaturo se MB pri približno 20 % primerov pojavlja familiarno. Izrazito povečano incidenco so odkrili pri bolnikih s HLA-DR, HLA-DQ in HLA-DP (1). Omenjeni aleli se pojavljajo tudi pri celiakiji, ki je avtoimuna bolezen, gre za intoleranco za gluten in jo mnogi napačno uvrščajo med alergijske bolezni.

Leta 2004 je v Turčiji Keles s sodelavci primerjal biomarkerje 46 bolnikov z MB in 46 zdravih kontrol prostovoljcev istih let, iste geografske regije in iz istega socioekonomskega razreda. Statistično pomembne razlike so bile le v povečani vrednosti celokupnih IgE v skupini MB (43.3 %) v primerjavi z zdravimi kontrolami (19.5 %) in pozitivni anamnezi alergijske bolezni, ki je pri MB znašala kar 67.3 %, pri zdravih kontrolah 34.7 % (19). Torej več kot tretjina kontrol je menila, da ima eno od alergijskih bolezni že ob vstopu v študijo, kar nekako izključuje pojem zdravih kontrol. Celokupni IgE (cIgE) zaenkrat večinoma nimajo mesta pri postavljanju diagnoze neke alergijske bolezni. Povečane vrednosti cIgE najdemo tako pri številnih atopijskih (npr. alergijski rinitis, alergijska astma, atopijski dermatitis, alergijska bronhopulmonalna mikoza ...) kot neatopijskih bolezni (okužba s paraziti, hiperIgE sindrom, jetrne bolezni, sindrom Wiscott-Aldrich, malignomi, zavrnitvene reakcije, AI bolezni ...) Pomembna je ustrezna anamneza s klinično sliko ter dokaz senzibilizacije. Ni prav, da se ljudje, ki imajo povečane vrednosti cIgE *a priori* obravnava kot atopike oz. alergike, kar se v praksi dogaja.

Savastano je s kolegi leta 2007 analiziral skupino 200 bolnikov z MB in 50 zdravih kontrol, kjer ni ugotovil nobene signifikantne razlike med skupinama glede koncentracije IgG, IgM, IgA, SR, CRP, komponent komplementa in krioglobulinov. Je bila pa v skupini MB statistično pomembno večja prisotnost koncentracije imunskih kompleksov in avtoprotiteles.

Leto kasneje je Lasisi opravil retrospektivno analizo hospitalno zdravljenih bolnikov z alergijskim rinitisom oz. rinosinusitisom v Nigeriji. Vsi so imeli klinične znake alergijskega vnetja nosne sluznice z dokazano lokalno eozinofilijo (nosni bris) in povečano vrednostjo

clgE. Ugotovil je, da je pri bolnikih z alergijskim rinitisom v 66 % prisoten srbež sluhovoda, 58 % je imelo pridružen slabši sluh (avdiometrija), tinitus 41 %, vrtoglavico pa 13 %. SR je bila povečana v 67 %, CRP pa v 40 %, KKS je bila pri vseh v mejah normale. Od 144 vključenih preiskovancev so s kožnimi testi potrdili preobčutljivost pri 98 (68 %). Od vseh preiskovancev je imelo pozitiven test s pršico 22.2 %, za mraz 17.4 %, s ščurkom 5 %, s parfumi 7.6 %, z rastlinskim oljem 14.5 % ter z insekticidom 1.3 % (15). Kakšne vrste kožnih testov so opravili ni znano, saj v članku žal opisanih metod dela ni. Že na prvi pogled pa nam sama struktura in raznolikost alergenov ponuja vse prej kot uniformno IgE etiopatogenezo težav.

### Podatki iz prakse

Alergologi dejansko nimamo občutka, da se pri bolnikih z alergijskim rinitisom oz. kakršnokoli drugo alergijsko patologijo (npr. anafilaksa ob pikih kožekrilcev, prehranske alergije ...) pogosteje pojavljajo simptomi in znaki bolezni notranjega ušesa oz. MB. Občutke je dobro podpreti z vsaj kakšnim podatkom, zato smo retrospektivno pregledali popise bolnikov, ki so od 1. 1. 2014 do 28. 2. 2015 obiskali golniške alergološke ambulante in pri katerih je bila postavljena diagnoza alergijskega rinitisa (J30.1, J30.3 in J30.4). Vseh bolnikov je bilo kar 1273, zato smo iz omenjene skupine izbrali vsakega 10. Od 127 bolnikov ni bila niti v eni anamnezi omenjena MB oz. težava z vrtoglavicami, omotičami ali tinitusom. 8 bolnikov je navajalo najpogosteje unilateralni slabši sluh oz. pogosta vnetja srednjega ušesa. Vsekakor gre za grobo oceno, bolniki po omenjenih simptomih in znakih niti niso bili neposredno vprašani.

Glede na izkušnje otorinolaringologov in pomankljive alergološke podatke o morebitni alergijski patologiji notranjega ušesa in povezanostjo z MB, menimo da bi bilo smotno opraviti prospektivno študijo bolnikov z MB z natančnim imunološkim profilom in alergološkim pregledom.

### **Literatura**

1. Baruah P. [Cochlin in autoimmune inner ear disease: is the search for an inner ear autoantigen over?](#) *Auris Nasus Larynx*. 2014 Dec;41(6):499-501.
2. McCabe BF. [Autoimmune sensorineural hearing loss](#). 1979. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2004 Jul;113(7):526-30
3. [Lobo DR<sup>1</sup>, García-Berrocal JR<sup>1</sup>, Ramírez-Camacho R<sup>1</sup>](#). New prospects in the diagnosis and treatment of immune-mediated inner ear disease. *World J Methodol*. 2014 Jun 26;4:91-8
4. Greco A, De Virgilio A, Gallo A, Fusconi M, Ruoppolo G, Turchetta R, Pagliuca G, de Vincentiis M. [Idiopathic bilateral vestibulopathy: an autoimmune disease?](#) *Autoimmun Rev*. 2014 Oct;13(10):1042-7. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.035. Epub 2014 Aug 27
5. Biswas D, Stafford N. [Otolaryngological manifestations of 'Muckle-Wells syndrome'](#). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010 May;74(5):553-5
6. [Pathak S<sup>1</sup>, Hatam LJ, Bonagura V, Vambutas A](#). Innate immune recognition of molds and homology to the inner ear protein, cochlin, in patients with autoimmune inner ear disease. *J Clin Immunol*. 2013;33:1204-15
7. Fukuda S, Keithley EM, Harris JP. [Experimental cytomegalovirus infection: viremic spread to the inner ear](#). *Am J Otolaryngol*. 1988 May-Jun;9(3):135-41
8. [Jarius S<sup>1</sup>, Kleffner I, Dörr JM, Sastre-Garriga J, Illes Z, Eggenberger E, Chalk C, Ringelstein M, Aktas O, Montalban X, Fechner K, Stöcker W, Ringelstein EB, Paul F, Wildemann B](#). Clinical, paraclinical and serological findings in Susac syndrome: an international multicenter study. *J Neuroinflammation*. 2014 Mar 8;11:46.
9. [Giani T<sup>1</sup>, Simonini G, Lunardi C, Puccetti A, De Martino M, Falcini F](#). Juvenile psoriatic arthritis and acquired sensorineural hearing loss in a teenager: is there an association? *Clin Exp Rheumatol*. 2006 May-Jun;24(3):344-6
10. [Heywood RL<sup>1</sup>, Hadavi S, Donnelly S, Patel N](#). Infliximab for autoimmune inner ear disease: case report and literature review. *J Laryngol Otol*. 2013 Nov;127(11):1145-7
11. [Vambutas A, Lesser M, Mullooly V, Pathak S, Zahtz G, Rosen L, Goldofsky E](#). [Early efficacy trial of anakinra in corticosteroid-resistant autoimmune inner ear disease](#). *J Clin Invest*. 2014 Sep;124(9):4115-22
12. Paparella M. M., Djalilian H. R. 2002. Etiology, pathophysiology of symptoms, and pathogenesis of Meniere's disease. *Otolaryngologic Clinics of North America* 35:529-545
13. Derebery M. J., Berliner K. I. 2010. Allergy and Its Relation to Meniere's disease. *Otolaryngologic Clinics of North America* 43: 1047 - 1058
14. Derebery M. J., Berliner K. I. 2007. Allergy and Meniere's disease. *Current Allergy and Asthma Reports* 7: 451 - 456
15. Lasisi A. O., Abdullahi M. 2008. The Inner Ear in Patients with Nasal Allergy. *Journal of The National Medical Association* 100: 903 - 905
16. Ramakrishnan J. B. 2010. The role of food allergy in otolaryngology disorders. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck surgery* 18: 195 - 199
17. Weinreich H. M., Agrawal Y. 2014. The link between allergy and Meniere's disease. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck surgery* 22: 227 - 230
18. Singh S. et al. 2011. Audiological manifestation of allergic rhinitis. *The Journal of Laryngology & Otology* 125: 906 - 910
19. Keles E. et al. 2004. Meniere's disease and allergy: allergens and cytokines. *The Journal of Laryngology & Otology* 118: 688 - 693



# ALERGIJSKI GLIVIČNI RINOSINUZITIS

Jure Urbančič, UKC Ljubljana, Klinika za ORL in CFK

Renato Eržen, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

## Uvod

Alergijski glivični rinosinuzitis (AGRS - tuj. AFS) je bil sprva razumljen kot ekvivalent alergijske bronhopulmonalne aspergiloze (ABPA) (1). Kasneje so dokazali, da lahko enako klinično in histološko sliko povzročijo tudi druge glive, ne samo *Aspergillus* (2). AGRS je bolezen, kjer je vodilni patofiziološki proces alergijsko dogajanje, ne glivična okužba. Imunološki mehanizmi, ki privedejo do bolezni, niso natančno poznani, vključujejo pa tako humoralno kot celično imunost. Bolniki so atopiki in imajo povečano koncentracijo celokupnih IgE (cIgE), periferno eozinofilijo ter povečano koncentracijo specifičnih IgE (sIgE) in IgG (sigG) proti glivičnim alergenom. Pozitivni so tudi kožni testi na glivične alergene (3). Predlagan proces nastanka in razvoja AGRS je sklenjen krog v viskozni sluzi dihalnih poti ujetih glivic, kar povzroči izpostavljenost organizma velikim količinam antigena. Preko z IgE povzročene imunske reakcije tipa I in preko imunskih kompleksov (tip III) nastane edem in dodatna obstrukcija, polipozno spremenjena sluznica in eozinofilni agregat, imenovane alergijski mucin ali eozinofilni mucin (4).

## Diferencialna diagnoza

V obnosnih votlinah nastajajo tudi druge z glivicami povezane bolezni, ki jih moramo razlikovati od AGRS. Med njimi sta najpomembnejši sta micetom in invazivni glivični rinosinuzitis. Pri prvem gre za saprofitsko rast večje glivične populacije, ki zasedajo v večini primerov samo eno obnosno votlino in se organizem na njih ne odziva z imunsko reakcijo. Invazivni glivični rinosinuzitis nastane pri imunokompromitiranih bolnikih z invazivno okužbo, destrukcijo in nekrozo tkiv (5).

## Klinična slika

AGRS klinično poteka kot kronični pansinuzitis z nosno polipozo in ga štejemo v večjo skupino bolezni s skupnim imenom kronični rinosinuzitis z nosno polipozo (KRSzNP – tuj. CRSwNP). AGRS je bolezen, ki poteka izrazito neugodno, s ponavljajočimi težavami, kljub enemu ali več predhodnim endoskopskim posegom v področju obnosnih votlin (FESS). Pri skupini bolnikov s KRSzNP so v 7 % našli AGRS. Predlagani diagnostični kriteriji so navedeni v tabeli 1.

Večinoma gre za mlajše bolnike od adolescence do srednjih let. Pri skupini bolnikov z AGRS niso opažali

bolj izražene preobčutljivosti na salicilate. Zelo pogost pa je alergijski rinitis in preobčutljivost na različne antigene. Veliko bolnikov je celo že prejemale imunoterapijo, a so jo prekinili zaradi močno izraženih stranskih učinkov (5,6,7).

Pri AGRS opazimo značilno radiološko sliko pansinuzitisa, pri dolgotrajni bolezni tudi obsežno kostno remodeliranje ali erozijo orbitalnega apeksa, lamine papiracee ali kribriformne plošče. Heterogena slika na računalniški tomografiji obnosnih votlin (CT) je posledica nabiranja železovih, manganovih in kalcijevih soli v alergijskem mucinu. Magnetna resonanca obnosnih votlin in glave ni indicirana in ni rutinska preiskava pri AGRS. Med povzročitelje AGRS štejemo glive družin *Bipolaris*, *Curvularia* in *Alternaria*. V alergijskem mucinu je večinoma malo glivičnih elementov za kultivacijo. Obenem je mogoče v ugodnih

Pojavnost na primer v ZDA, pa kaže izrazito geografsko omejenost na južni in jugovzhodni del ZDA (8).

**Tabela 1.** Diagnostični kriteriji alergijskega glivičnega rinosinuzitisa (AGRS) po Bentu in Kuhnu

- |    |                                                                |
|----|----------------------------------------------------------------|
| 1. | Preobčutljivost tipa I, dokazana s kožnimi testi ali serološko |
| 2. | Nosna polipoza (CRSwNP)                                        |
| 3. | Značilna radiološka slika (CT)                                 |
| 4. | Prisotnost eozinofilnega (alergijskega) mucina                 |

pogojih tudi iz sluznice zdravih ljudi izolirati glive. Pojavnost AGRS v Sloveniji ni znana.

### Imunološke značilnosti AGRS

Za bolnike z AGRS je značilna preobčutljivost takojšnjega tipa za glivične in neglivične alergene. Za dokaz senzibilizacije uporabljamo kožne teste alergije, ki so bolj občutljivi od seroloških testov. Opravljamo kožne teste s standardno serijo alergenov in razširjene kožne teste z glivicami. Najdemo lahko preobčutljivost za multiple glivice.

Koncentracija celotnih IgE (cIgE) v serumu je povečana, najpogosteje med 500 in 1000 IU/ml. Koncentracija cIgE praviloma korelira s težo klinične slike AGRS. Spremljanje koncentracije cIgE lahko služi za oceno uspešnosti zdravljenja.

Povečano koncentracijo specifičnih IgE (sIgE) proti multiplim glivicam najdemo pri 80% bolnikov.

V serumu bolnikov z AGRS je povečana koncentracija specifičnih IgG (sIgG) proti glivicam. Prisotnost sIgG proti glivicam je edini marker, ki pomaga razlikovati bolnike z rinosinusitisom z eozinofilnim mucinom od bolnikov, ki imajo druge vrste kronični rinosinusitis oziroma od bolnikov, ki imajo alergijo na glivice brez rinosinusitisa.

Eozinofilijo pri bolnikih z AGRS zasledimo redko. Delež eozinofilcev v diferencialni krvni sliki je zaradi pogostega zdravljenja s sistemskimi kortikosteroidi težko realno oceniti.

Upoštevati velja opozorilo, da z normalno koncentracijo cIgE, sIgE in sIgG proti glivicam diagnoze AGRS ne moremo z zanesljivostjo izključiti. Nekateri raziskovalci so našli sIgE proti glivicam samo lokalno v eozinofilnem mucinu (9).

### Terapija

Ker spada alergijski glivični rinosinuzitis v večjo skupino KRSzNP pri osnovni diagnostiki uporabljamo evropske smernice EPOS 2012 (10). Vsi bolniki imajo pri endoskopskem pregledu izraženo vnetje in nosno polipozo, kar včasih klinično poimenujemo tudi vnetni polip. Ker nam enostranska nosna polipoza, brez omenjene tipične CT slike za AGRS (endoskopija nosu pred CT preiskavo), lahko vzbudi sum na maligno patologijo, zato se večkrat odločimo za biopsijo. Patohistološka slika AGRS pokaže značilno prisotnost neinvazivnih glivičnih elementov, v ozadju eozinofilni infiltrat in Charcot-Leydnove kristale iz degeneriranih eozinofilcev. Le-ti niso specifični za AGRS, najti jih je mogoče tudi v sputumu bolnikov z bronhialno astmo (5). Predoperativno bolniki z AGRS običajno prejemajo topični in sistemski kortikosteroid. Pri terapiji AGRS je cilj prekiniti začaran krog (Shema 1) s kirurško odstranitvijo polipoidnega tkiva, ki obstruira drenažne poti nosu in obnosnih votlin, odstraniti alergijski mucin in široko drenirati vse prizadete obnosne votline.



Shema 1. Alergijski glivični rinosinuzitis (AGRS) – patofiziološki proces

Postoperativna oskrba nosu in obnosnih votlin zajema predvsem zgodnjo uporabo fiziološke raztopine tudi v aplikatorjih za velik volumen izpiranja, saj je cilj odstraniti kruste in eventualno zaostal ali na novo nastal alergijski mucin oziroma glivične elemente, ki bi predstavljali antigen. Pri bolnikih z AGRS pride v poštev tudi strožji režim mehanskega odstranjevanja krust, skupaj z endoskopskim čiščenjem. Zgodnje nadaljevanje terapije s topičnimi, nosnimi kortikosteroidi ali nadaljevanje sistemskega kortikosteroida v padajoči dozi. Bolniki z AGRS se pogosteje ambulantno kontrolirajo, hitreje postavimo indikacijo za endoskopsko čiščenje obnosnih votlin ali odstranitev manjših polipov. Pogostejše ponovitve bolezni zahtevajo dolgotrajno terapijo s topičnimi in občasno terapijo s sistemskimi kortikosteroidi ter pogoste ponovne kirurške posege (5). Izrazito boljše dolgoročne rezultate si zato obetamo od dodatka imunoterapije.

### **Imunoterapija**

Takojšnja preobčutljivost na glivične alergene igra pomembno vlogo v patogenezi AGRS, zato se zdi imunoterapija koristno orodje za zmanjševanje alergijskega vnetja. Ker se med imunoterapijo poveča koncentracija specifičnih IgG proti glivičnim alergenom, kar bi lahko spodbudilo nastanek imunskih kompleksov (preobčutljivostna reakcija tipa III) in s tem poslabšanje alergijskega vnetja, je bilo uvajanje imunoterapije v shemo zdravljenja AGRS previdno in počasno.

O uspešnosti imunoterapije v zdravljenju AGRS zaenkrat ni randomiziranih kontroliranih raziskav. Opravljene raziskave na majhnem številu bolnikov dokazujejo, da je imunoterapija učinkovita v zdravljenju AGRS in da poteka brez zapletov.

Mabry je v svoji štiriletni retrospektivni raziskavi spremljal 9 bolnikov, ko so po kirurškem zdravljenju AGRS prejeli specifično imunoterapijo z glivičnimi alergeni. Pri vseh bolnikih je v prvem letu imunoterapije prišlo do izboljšanja endoskopske klinične slike. Pri nobenem bolniku med imunoterapijo niso opazovali nastanka imunskih kompleksov, niti zapletov imunoterapije. V drugem letu so pričeli izvajati imunoterapijo tudi z neglivičnimi alergenimi, s katerimi so bili bolniki senzibilizirani. Bolniki na imunoterapiji so imeli signifikantno manj poslabšanj in jih je bilo manjkrat treba zdraviti s sistemskimi steroidi kot kontrolno skupino bolnikov (11).

V drugi raziskavi je Folker s sodelavci primerjal 11 bolnikov z AGRS, ki so bili po kirurški terapiji najmanj leto dni zdravljeni s specifično imunoterapijo z glivičnimi alergenimi z 11 bolniki, ki so bili zdravljeni le kirurško. Bolniki na imunoterapiji so imeli signifikantno boljše rezultate endoskopske ocene in vprašalnika. Zapletov imunoterapije ni bilo (12).

Greenhaw s sodelavci je v svoji raziskavi preučeval učinkovitost in varnost imunoterapije z visokimi odmerki glivičnih in neglivičnih alergenov pri 14 bolnikih z AGRS. Le pri enem bolniku se je po aplikaciji alergena pojavila koprivnica, pri ostalih bolnikih je imunoterapija potekala brez zapletov ali pa so na mestu aplikacije alergena opazovali veliko lokalno reakcijo. Pri nobenem bolniku se ni pojavila bolezen imunskih kompleksov (13).

Kljub omejenemu številu raziskav se zdi, da je imunoterapija pomemben, učinkovit in varen del sheme zdravljenja AGRS. Imunoterapijo vedno izvajamo po kirurškem zdravljenju, ob katerem iz telesa odstranimo večino glivičnih alergenov. Imunoterapijo izvajamo z vsemi glivičnimi alergenimi, pa tudi z vsemi ostalimi alergenimi standardne serije, s katerimi je bolnik senzibiliziran. Imunoterapija traja 3-5 let, med izvajanjem je potrebno redno spremljanje uspešnosti zdravljenja z endoskopijo. Bolniki z AGRS, ki prejema imunoterapijo, imajo manj poslabšanj bolezni, manjkrat potrebujejo zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi, možna je celo ukinitve zdravljenja s topičnimi kortikosteroidi. Sistemski zapleti imunoterapije so redki in blagi. Imunoterapija ni učinkovita, če je bolnik glivam še naprej izpostavljen. Kontraindikacija za izvajanje imunoterapije pri bolnikih z AGRS je istočasna alergijska bronhopulmonalna mikoza; pri teh bolnikih se gliv iz pljuč kirurško ne da odstraniti in zdravljenje z imunoterapijo lahko povzroči poslabšanje osnovne pljučne bolezni.

## Antimikotiki

Ob glivičnem povzročitelju alergijskega vnetnega odgovora se ponuja tudi uporaba topičnih ali intranazalnih antimikotikov in uporaba sistemskih antimikotikov. Nekatere študije uporabe topičnih antimikotičnih zdravil so pokazale pozitiven vpliv uporabe zdravila na potek bolezni. Vendar se zdi, da je pozitiven vpliv na klinično sliko AGRS majhen (14). Sistemski antimikotiki niso priporočeni, saj so lahko njihovi stranski preveč izraženi, glede na praktično nespremenjen potek AGRS.

## Zaključek

Po naših izkušnjah je v Sloveniji primerljivo malo bolnikov s polno razvitim AGRS, ki bi vseboval vse elemente predlagane v diagnostičnih kriterijih po Bentu in Kuhnu. Naši bolniki lahko kažejo preobčutljivost na glivične alergene, ponavljajoče enostranske KRSzNP, ki se slabo odzivajo na samo kirurško terapijo ali tudi na kirurško in medikamentozno terapijo. Med posegom (FESS) najdemo alergijski eozinofilni mucin in v patohistoloških preparatih Charcot-Leydnove kristale in / ali glivične elemente. Večinoma postavimo diagnozo AGRS šele po FESS posegu. Glede na potek bolezni je nujna tudi napotitev k alergologu. Predlagamo alergijsko testiranje tudi pri bolnikih, ki ne izpolnjujejo vseh kriterijev po Bentu in Kuhnu.

## Viri

1. Corey JP, Deluspehe KG, Ferguson BJ. Allergic fungal sinusitis: allergic, infectious or both? *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113:110-119
2. Allphin AL, Strauss M, Abdul-Karin FW. Allergic fungal sinusitis: problems in diagnosis and treatment. *Laryngoscope* 1991;101:805-820
3. Mabry RL, Manning SC. Radioallergoabsorbent microscreen and total immunoglobulin E in allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113:721-723
4. Manning SC, Vuitch F, Weinberg AG, Brown OE. Allergic aspergillosis: a newly recognized form of sinusitis in the pediatric population. *Laryngoscope* 1989;99:681-685
5. King HC, Mabry RL, Mabry CS, Gorson BR, Marple BF. Allergy in ENT Practice. The Basic Guide. Thieme New York 2005
6. Duncavage JA, Becker SS. The Maxillary Sinus. Medical and surgical management. Thieme New York 2011
7. Kuhn FA, Javer AR. Allergic fungal rhinosinusitis: perioperative management, prevention of recurrence, and role of steroids and antifungal agents. *Otolaryngol Clin North Am* 2000;33(2):227-235
8. Laury AM, Wise SK. Allergic fungal rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2013;27:S26-S27
9. Callejas CA, Douglas RG. Fungal rhinosinusitis: what every allergist should know. *Clin Exp Allergy* 2013;43:835-49.
10. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012 (EPOS 2012). *Rhinology* 2012;23:1-298
11. Mabry RL, Marple BF, Mabry CS. Outcomes after discontinuing immunotherapy for allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122:104-6.
12. Folker RJ, Marple BF, Mabry RL, Mabry CS. Treatment of allergic fungal sinusitis: A comparison trial of postoperative immunotherapy with specific fungal antigens. *Laryngoscope* 1998;108:1623-1627.
13. Greenhaw B, deShazo RD, Arnold J, Wright L. Fungal immunotherapy in patients with allergic fungal sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 107(5): 432-6.
14. Ponikau JU, Sherris DA, Weaver A, Kita H. Treatment of chronic rhinosinusitis with intranasal amphotericin B: a randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(1):125-131.

## NOSNA OBSTRUKCIJA IN IZLIVNI OTITIS PRI OTROCIH

Anja Koren Jeverica, Služba za alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo,  
Pediatrična klinika, UKC Ljubljana  
Klemen Jenko, Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, UKC Ljubljana

### NOSNA OBSTRUKCIJA

Nosna obstrukcija je neugodje, ki se kaže kot občutek nezadostnega pretoka zraka skozi nos. Nosna obstrukcija je subjektivna težava. Pogosta sinonima sta zamašenost ali polnost nosu. Nosna kongestija je izraz, ki ga uporabljamo za opis otekle nosne sluznice zaradi dilatacije kapacitativnih žil. Najpogosteje nastane zamašenost nosu zaradi kongestije nosne sluznice ob vnetju (rinitis). Pri otrocih je najpogostejši **infekcijski** in **alergijski rinitis**. Infekcijski rinitis je lahko akutni ali kronični, alergijski pa intermitentni (občasni) ali perzistentni (trajni). Pogost vzrok zamašenosti nosu pri otrocih je tudi **povečana in/ali vnetja žrelnica**.

Pri kronični zamašenosti nosu je prisotno dihanje skozi usta, posledice tega pa so občutek suhega žrela, draženje v žrelu, bolečina v predelu oči, glavobol v predelu čela, moteno delovanje evstahijeve tube in poslabšanje sluha ter poslabšanje voaha in okusa. Zaradi zamašenosti nosu v otroški dobi nastanejo nepravilnosti v rasti obraznega skeleta in deformacije čeljusti (»facies adenoidea«, visoko »gotsko« nebo, zožena zobna vrsta, prognatija), motnje govora in požiranja. Anatomsko zoženje dihalnih poti pri zamašenosti nosu lahko povzroči motnje dihanja v spanju s posledično občasno hipoksijo, smrčanje, motnje spanja in zaspanost ter nezbranost preko dneva, težave v šoli, pri delu in pri športnih aktivnostih. Zamašenost nosu je lahko povezana z drugimi težavami, npr. poslabšanjem astme in/ali **rhinosinuzitisa**. Zaradi motenega prezračevanja in čiščenja posameznih obnosnih votlin se lahko pojavi sekundarna bakterijska okužba obnosnih votlin (rinogenezis sinuzitis), redkeje, predvsem pri manjših otrocih, pa tudi **vnetje srednjega ušesa**.

### INFEKCIJSKI RINOSINUZITIS

Vnetje v nosu in obnosnih votlinah poteka običajno sočasno, kar poudari termin rhinosinuzitis. V raziskavi pri 60 otrocih z akutnim respiratornim infektom zgornjih dihal (ARI), so 6 dni po začetku težav, z MRI potrdili spremembe v obnosnih votlinah. Najpogosteje so bile prizadete čeljustne votline in etmoidne celice, nekoliko redkeje zagozdnične in čelne obnosne votline. S to raziskavo so dokazali, da gre tudi pri otrocih ob ARI vedno za akutni rhinosinuzitis pri katerem se virusni vnetni proces dogaja tudi v obnosnih votlinah. **Akutni rhinosinuzitis (ARS)** je pri otrocih pogost in se običajno pojavi v sklopu okužbe zgornjih dihal. Pogosto je virusne etiologije in največkrat pride do samo-ozdravitve. Incidenca ARS pri otrocih do tretjega leta starosti je 6 epizod na leto. Posamezna epizoda akutnega rhinosinuzitisa lahko traja do 12 tednov. Kadar simptomi trajajo več kot 12 tednov govorimo o **kroničnem rhinosinuzitisu**. Kronični rhinosinuzitis se pri otroku najpogosteje razvije po akutni virusni okužbi zgornjih dihal (prehlad). Prevalenca rhinosinuzitisa pri otrocih strmo pade v starosti 6 do 8 let. Pri otrocih z rhinosinuzitisom sta najpogostejša simptoma izcedek iz nosu in kašelj. Pri kroničnem rhinosinuzitisu je skoraj vedno prisotna nosna obstrukcija, pogoste pa so tudi težave z ušesi (akutni otitis, izlivno vnetje srednjega ušesa).

### POVEČANA ŽRELNICA

Tudi povečana žrelnica (adenoidna hipertrofija, vegetatio adenoidea, »polipi«) je zelo pogost problem majhnih otrok in je povezan s številnimi drugimi težavami, kot so obstruktivna apneja v spanju, kronični sinuzitis in ponavljajoča se vnetja srednjega ušesa. Do povečanja pride zaradi proliferacije limfatičnega tkiva ob zvišani imunski aktivnosti. Hipertrofija žrelnice je poleg kroničnega rinitisa eden od najpogostejših vzrokov oviranega dihanja skozi nos pri otrocih. Žrelnica je prisotna ob rojstvu in raste do starosti 3-5 let. Po sedmem letu starosti se žrelnica zmanjšuje. Povečana žrelnica v otroški dobi lahko povzroča težave. Žrelnica s svojo velikostjo lahko predstavlja mehansko oviro v nazofarinksu, ki zapira oziroma omejuje prehodnost hoan. Razlog za povečano žrelnico je lahko vnetje, vendar lahko žrelnica ostane

povečana tudi ko vnetje mine. Razlog za povečano žrelnico je lahko tudi alergija. Nekateri otroci imajo povečano žrelnico od rojstva.

Več kliničnih in preglednih raziskav je pokazalo da imajo nosni kortikosteroidi (mometazonfuroat, beklometazon, flutikazonpropionat) učinek na izboljšanje simptomov in znakov povezanih s povečano žrelnico. V večini raziskav so dokazali tudi zmanjšanje velikosti žrelnice, kar je najverjetneje vzrok za izboljšanje simptomov, kakor tudi za zmanjšano potrebo po kirurški odstranitvi žrelnice.

Dokazi kažejo na povezavo med hipertrofijo žrelnice in alergijami, predvsem alergijskim rinitisom. Otroci z AR so bolj nagnjeni k razvoju povečane žrelnice. Ugotovili so, da je žrelnica (kot tudi druga limfatična tkiva) mesto alergijske senzibilizacije in proizvodnje specifičnih IgE.

## **ALERGIJSKI RINITIS**

Alergijski rinitis (AR) je zelo pogosta kronična bolezen, ki se večkrat prvič pojavi že v otroški dobi. Gre za vnetno bolezen nosne sluznice, ki se kaže kot srbečica, kihanje, rinoreja in nosna kongestija. Vnetje sproži preobčutljivostna reakcija na različne inhalacijske alergene (pršica, živalska dlaka, pelodi, plesni). Kljub temu, da ne gre za zelo resno bolezen, lahko občutno zmanjša kvaliteto življenja in vodi do različnih komplikacij (sinuzitis, otitis, glavobol, kašelj, motnje spanja, utrujenost). Otroci z AR imajo velikokrat pridružene tudi druge alergijske bolezni, kot so alergijski konjunktivitis, astma in atopijski dermatitis. Časovno sosledje pojava alergijskih bolezni je ponavadi najprej atopijski dermatitis in alergija na hrano, kasneje pa alergijska bolezen dihal ter alergija na inhalacijske alergene (t.i. »alergijski pohod«).

Diagnozo AR postavimo na osnovi tipične klinične slike in dokaza IgE senzibilizacije (kožni vbodni testi, krvni testi). Alergološka diagnostika pomaga odkriti vzrok težav, bolnika usmeri k izogibanju alergenom ter ima ključno vlogo pri izboru alergenov ob odločitvi za zdravljenje s specifično imunoterapijo. Senzibilizacija na inhalacijske alergene se pri atopikih ponavadi pojavi že zgodaj v življenju, ponavadi že v predšolskem obdobju. Običajno se pojavi najprej senzibilizacija na pršico in živalsko dlako (predvsem mačjo), kasneje pa na različne pelode in plesni. Alergološki testi se interpretirajo vedno v kombinaciji z anamnezo; možni so tako lažno pozitivni (senzibilizacija brez klinične slike) kot tudi lažno negativni (lokalna produkcija sIgE, t.i. lokalni alergijski rhinitis ali entopija) rezultati.

## **ZDRAVLJENJE ALERGIJSKEGA RINITISA**

Kljub natančnim smernicam (Allergic rhinitis and it's impact on asthma, ARIA) ostaja AR pogosto prezrta in podcenjena bolezen, ki jo večkrat premalo oz. nepravilno zdravimo. AR klasificiramo glede na trajanje simptomov (intermitentni, perzistentni) in jakost simptomov (blag, zmeren-hud). Omenjena klasifikacija nas usmerja pri izbiri najbolj primernega načina zdravljenja. Zdravljenje obsega izogibanje dokazanim alergenom, spiranje nosu s slano vodo, farmakološko simptomatsko zdravljenje (kortikosteroidna pršila za nos, antihistaminiki) ter specifično imunoterapijo.

**Nosni kortikosteroidi** so najbolj učinkovita zdravila, saj dobro vplivajo na vse simptome in znake AR. Imajo najmočnejši proti-vnetni učinek, izboljšajo očesne simptome in kvaliteto življenja. Pozitivno vplivajo tudi na simptome astme kakor tudi na zmanjšanje žrelnice. Imajo zelo dober varnostni profil, saj je sistemska absorpcija zelo majhna. Najpogostejša stranska učinka sta draženje nosne sluznice in epistaksa. Redno jemanje je bolj učinkovito od občasnega. Na voljo je tudi kombinacija nosnega kortikosteroida in antihistaminika.

**Sistemske antihistaminike** dobro učinkujejo proti srbečici, kihanju, rinoreji, manj proti nosni kongestiji. Delujejo hitro, najpogostejši stranski učinek je sedacija. Med ostala zdravila spadajo lokalni antihistaminiki (za sezonski AR, hiter učinek, primerljivo učinkoviti z oralnimi antihistaminiki, sami ali v kombinaciji s steroidom), lokalni ali sistemski dekongestivi (samo za kratkotrajno uporabo), antilevkotrieni (ob prisotnosti astme), sistemski kortikosteroidi (zelo redko, kratkotrajna terapija).

**Specifična imunoterapija (SIT)** je edino zdravljenje, ki lahko spremeni naravni potek bolezni in izboljša težave za daljši čas. Slednja je tudi edino potencialno vzročno zdravljenje,

saj se vpleta v sam imunski mehanizem bolzeni. Princip je desenzibilizacija alergičnega bolnika s pomočjo dolgotrajnejšega periodičnega vnosa alergena v telo z namenom vzpostavitve imunske tolerance in s tem zmanjšanje simptomov in znakov alergijske bolezni. Vpleteni imunološki mehanizmi so kompleksni in še niso docela pojasnjeni, spremembe naj bi se dogodile predvsem na celičnem nivoju (aktivacija regulatornih T limfocitov, preklon Th2 citokinskega profila v Th1 profil).

V klinični praksi se uporabljata dva načina vnašanja alergenov v telo in sicer subkutano (SCIT, v obliki podkožnih injekcij) in sublingvalno (SLIT, v obliki podjezičnih kapljic ali tablet). Oba načina sta klinično učinkovita, ni pa še dovolj študij, ki bi primerjale učinkovitost obeh vrst SIT. SLIT je bolj prijazen do otrok (brez injekcij) in ima boljše varnostni profil, problematična pa je komplanca, ki je po navadi boljše pri SCIT.

Specifična imunoterapija je dokazano uspešna za zdravljenje zmernih do težjih oblik AR. Pozitivno učinkuje na vse simptome in znake AR kakor tudi na alergijski konjunktivitis in alergijsko astmo. Študije kažejo, da je učinek specifične imunoterapije dolgotrajen in se ohranja tudi več let po končani imunoterapiji. Nekatere študije (npr. PAT študija) so dokazale, da lahko tovrstno zdravljenje celo prepreči kasnejši razvoj astme pri otrocih z AR kot tudi pojav dodatnih senzibilizacij. Podobne velike študije, ki proučujejo možni preventivni vpliv SLIT na razvoj astme so v teku (npr. GAP študija). Prav možnost preprečevanja t.i.

»alergijskega pohoda« govori v prid zgodnji uvedbi tovrstnega zdravljenja pri otrocih.

V klinični praksi specifično imunoterapijo ponavadi priporočamo bolnikom z izrazitejšimi simptomi oz. znaki bolezni in kadar je običajna simptomatska terapija neuspešna (po ocenah iz literature pri približno tretjini otrok in kar pri dveh tretjinah odraslih) ali povzroča preveč moteče stranske učinke.

## **IZLIVNO VNETHJE SREDNJEGA UŠESA**

**Izlivno vnetje srednjega ušesa (IVSU)** je pogosta bolezen v otroški dobi in predstavlja 25-35% vseh vnetij srednjega ušesa. Ima dva vrha pojavnosti - pri starosti 2 in 5 let. Do starosti 10 let preboli vsaj eno epizodo 80% otrok.

O IVSU govorimo takrat, ko je v srednjem ušesu serozen (redk in voden) ali mukozen (gost in viskozen) in ne purulenten (gnojen) izliv. Pri otoskopiji so odsotni znaki akutnega vnetja, otroci nimajo akutne bolečine, povišane telesne temperature ali splošnega slabega počutja. Glede na trajanje, izliv v srednje uho lahko opredelimo kot akutni (0-3 tedne), subakuten (3-12 tednov) ali kroničen (>12 tednov).

Pri večini otrok, še posebej pri starejših, je nastanek IVSU tih, brez znakov akutnega vnetja, ki bi se nadaljevalo z izlivom. IVSU je pogosta bolezen otrok in, razen fluktuirajoče izgube sluha, ne povzroča drugih simptomov.

Nastanek IVSU je multimultifaktorsko pogojen. Med funkcionalnimi vzroki so slabo delovanje mišice tenzor veli paltini, povečana podajnost evstahijeve cevi in motnje delovanja migetalk. Ekstrinzični mehanski vzroki so povečana žrelnica in tumorji nosnega žrela, intrinzični pa zgornji respiratorni infekti, alergijski rinitis in okoljski dejavniki. Verjetnost IVSU se poveča ob pasivnem kajenju, prekратkem dojenju, ob slabih socioekonomskih pogojih in pri otrocih v vrtcih.

Na IVSU pomislimo pri otrocih, ki imajo v anamnezi:

- slabši sluh (slabo razumevanje, če nas ne gledajo, ko govorimo, težave v skupinah, prosijo, da izrečeno ponovimo, glasno poslušanje radia, televizije)
- nerazločen govor, upočasnjen govorni razvoj
- ponavljajoča vnetja srednjega ušesa ali bolečine v ušesih
- ponavljajoči infekti zgornjih dihal ali nosna obstrukcija
- vedenjske motnje, še posebej pomanjkanje koncentracije ali pozornosti
- odtujenost
- težave pri učenju
- redkeje motnje ravnotežja, tinitus

Izlivno vnetje potrdimo z otoskopijo. Zaradi izliva je bobnič moten, lahko modrikasto proseva, odsev je skrajšan ali odsoten. Za bobničem je lahko viden nivo izliva ali mehurčki zraka v

izlivu. Bobnič je sprva lahko retrahiran, kasneje pa zaradi izliva izbočen. Eritem bobniča je lahko prisoten pri manjšem odstotku otrok z IVSU. S timpanometrijo ugotavljamo podajnost bobniča in tlak v srednjem ušesu. Izgubo sluha pri otrocih ocenimo s starosti prilagojenimi metodami. Audimetrijo priporočajo vedno, ko izliv vztraja 3 mesece ali dalj, ob motnjah govornega razvoja, težavah pri učenju ali kadar sumimo na pomembno izgubo sluha pri otroku.

### **IZLIVNO VNETJE SREDNJEGA UŠESA IN ALERGIJA**

IVSU je multifaktorska bolezen, kjer igra poleg že omenjenih dejavnikov pomembno vlogo tudi alergija. Prav slednja je pomemben neodvisni rizični dejavnik za pojav IVSU.

Študije so pokazale, da je velik delež bolnikov (okoli 85%) z IVSU atopikov, ki so senzibilizirani na različne inhalacijske alergene. Različne študije dokazujejo povezavo med alergijskim rinitisom in IVSU. Ocenjujejo, da ima 24%-89% bolnikov s kroničnim ali rekurentnim IVSU tudi alergijski rinitis. Raziskovalci ugotavljajo, da je alergijski rinitis močan rizični dejavnik za razvoj IVSU (OR 3). Ob sumu na prisotnost alergije (pozitivna družinska anamneza, znaki alergijskega rinitisa/konjunktivitisa, druge alergijske bolezni) je zato smiselno opraviti alergološko diagnostiko. Testne alergene izberemo predvsem glede na starost otroka in anamnezo (npr. celoletni ali sezonski AR, čas pojavljanja težav, domače živali...)

Alergijsko naravo bolezni dokazujejo tudi histološke študije, ki so uspele prikazati prisotnost različnih mediatorjev alergijskega vnetja (eozinofilci, mastociti, ECP, triptaza, IL-5, slgE...) v prizadetih srednjih ušesih. Danes smatramo srednje uho kot del enotne dihalne poti; v patogenezi IFSU pa igra pomembno vlogo disfunkcija eustahijeve cevi do katere lahko pride zaradi razširjenja alergijskega vnetja iz nazofarinksa. Pri kar 60% otrocih s sezonskim AR pride v času sezone cvetenja do disfunkcije eustahijeve cevi.

### **MEDIKAMENTOZNO ZDRAVLJENJE IZLIVNEGA VNETJA SREDNJEGA UŠESA**

IFSU je ponavadi blago in samo-omejujoče stanje, ki ne potrebuje posebne terapije. Pri trdovratnejših primerih oz. ob hkratni prisotnosti alergijskega rinitisa pa prihaja v poštev zdravljenje slednjega (glej poglavje terapija AR).

**Antihistaminiki** in **dekongestivi** se niso izkazali kot učinkovito zdravljenje IFSU. Nekatere študije so prikazale uspešnost **nosnih kortikosteroidov** v primerjavi s placebom, spet druge ne (velika incidence spontane ozdravitve). Cengel s sodelavci je po šest-tedenskem zdravljenju z mometazonfuroatom v odmerku 100 µg/dan (1x1 vpih v vsako nosnico) opazil statistično pomembno višji odstotek (42,2%) otrok z resolucijo izliva v primerjavi s kontrolno skupino (14,5%). Trenutno so nosni steroidi registrirani za zdravljenje AR ne pa kot terapija samega IVSU.

V nekaterih študijah so dokazovali učinkovitost **specifične imunoterapije** pri zdravljenju IFSU. V prospektivni, kohortni raziskavi Hurst ugotavlja zelo dobro učinkovitost zdravljenja s specifično imunoterapijo pri bolnikih s trdovratnim kroničnim IFSU (85% kompletna remisija, v primerjavi z 0% resolucijo bolezni v kontrolni skupini). Zaenkrat sicer ni dovolj prepričljivih dokazov o uspešnosti specifične imunoterapije za zdravljenje IFSU, saj še ni bilo opravljene nobene dovolj kvalitetne raziskave, ki bi proučevala uspeh tovrstnega zdravljenja.

### **LITERATURA**

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology* 2012; 50(Suppl 23): 1-298. Dosegljivo na: [http://www.rhinologyjournal.com/supplement\\_23.pdf](http://www.rhinologyjournal.com/supplement_23.pdf)
2. Ebert CS, Pillsbury HC. Otitis media: background and science. In: Krouse JH, Derebery MJ, Chadwick SJ, eds. *Managing the allergic patient*. Philadelphia: Saunders Elsevier 2008.
3. Williamson I. Otitis media with effusion in children. *Clinical Evidence* 2011; 01: 502.
4. Surgical management of otitis media with effusion in children. National collaborating centre for womens and childrens health. Commissioned by the national institute for health and clinical excellence. London: RCOG Press 2008.
5. Lack G, Caulfield H, Penagos M. The link between otitis media with effusion and allergy: a potential role for intranasal corticosteroids. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 258-66.
6. Jessen M, Malm L. Definition, prevalence and development of nasal obstruction. *Allergy* 1997; 52(Suppl 40): 3-6.
7. Moller C, Mygind N. Nasal blockage in children with noninfectious rhinitis: consequences and treatment. *Allergy* 1997; 52(Suppl 40): 45-51.



8. Cengel S. The role of topical nasal steroids in the treatment of children with otitis media with effusion and/or adenoid hypertrophy. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2006.
9. Clement P. Management of sinusitis in infants and young children In: Schaefer SD, ed. *Rhinology and sinus disease: a problem oriented approach*. Mosby, Inc. 1998: 105-34.
10. Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, Scadding G. Allergic rhinitis. *Lancet* 2011; 378:2112-22.
11. Wheatley LM, Togias A. Allergic rhinitis. *N Eng J Med* 2015;372:456-63.
12. Seidman MD et al. Clinical practice guideline:allergic rhinitis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2015;152:S1-S43.
13. Brozek JL et. al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy and Clin Immunol* 2010;126:466-76.
14. Bousquet J et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1049-62.
15. Radulovic S, Wilson D, Calderon M, Durham S. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy* 2011;66:740-752.
16. Calderon MA et al. Perspectives on allergen-specific immunotherapy in childhood: an EAACI position statement. *Pediatric Allergy and Immunology* 2012;23:300-306.
17. Kim JM et al. Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatrics* 2013;131:1155-1167.
18. Jacobsen L et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007;62:943-948.
19. Rosenfeld RM et al. Clinical practice guideline: otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:S95.
20. Hurst DS. The role of allergy in otitis media with effusion. *Otolaryngol Clin N Am* 2011;44:637-654.
21. Hurst DS. Efficacy of allergy immunotherapy as a treatment for patients with chronic otitis media with effusion. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2008;72:1215-1223.
22. Scadding G. Non-surgical treatment of adenoidal hypertrophy: the role of treating IgE-mediated inflammation. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:1095-1106.
23. Kreiner-Moller E et al. Allergic rhinitis is associated with otitis media with effusion: a birth cohort study. *Clinical & Experimental Allergy* 2012;42:1615-1620.

# ALERGIJJA PRI BOLEZNIH GRLA

Irena Hočevar Boltežar<sup>1</sup>, Nissera Bajrovič<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika za otorinolaringologijo in credvikofacialno kirurgijo, UKC Ljubljana; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

<sup>2</sup>Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

## Povzetek

---

Veliko je znanega o astmi in alergijskem rinitisu, manj pa o vlogi alergije pri boleznih grla. Pri dolgotrajni izpostavljenosti sluznice grla različnim inhalatornim in nutritivnim alergenom je v ospredju oteklina sluznice, lahko tudi večje izločanje sluzi ter spremembe glasu. Med kronične ali ponavljajoče se bolezni grla, pri nastanku katerih ima lahko alergija pomembno vlogo, prištevamo kronični kataralni laringotraheitis, ponavljajoči se subglotisni laringitis. Reinkejev edem ter v širšem smislu vozličje, polipe in ciste na glasilkah. Do alergijske reakcije sluznice grla lahko pride tudi pri izpostavljenosti snovem na delovnem okolju. Obstaja tudi možnost, da navzkrižna reaktivnost med antigeni pelodov in hrane lahko povzroča tudi težave na nivoju grla.

## Uvod

Alergijske bolezni respiratornega trakta so dokaj pogoste. Z alergijo povezane bolezni grla imajo lahko akuten nastanek ali pa so posledica dolgotrajnega ali ponavljajočega se stika z določenimi snovmi. Pri akutnih alergijskih reakcijah v grlu prevladuje hitro nastala oteklina sluznice, ki lahko zajame različne dele grla in povzroča glasovne težave, kašelj, lahko celo težave z dihanjem in požiranjem (1). Pri dolgotrajni izpostavljenosti alergenom je v ospredju oteklina sluznice, lahko tudi večje izločanje sluzi ter spremembe glasu (2).

Znani možni alergeni, ki vplivajo na dihala, so inhalatorni (najpogostejši cvetni prah, hišni prah, pršica, plesni in živalska dlaka) in nutritivni ter različna zdravila. Ne smemo pozabiti tudi na dražeče snovi in kemikalije, s katerimi prihajajo bolniki v stik na delovnem mestu (2). Pri nenormalni reakciji sluznice grla na nutritivne alergene je poleg IgE-posredovane alergijske reakcije lahko udeležena tudi reakcija odloženega tipa ali pa preobčutljivost na določene kemikalije (2).

## Alergijsko povzročene bolezni grla

Med kronične ali ponavljajoče se bolezni grla, pri nastanku katerih ima lahko alergija pomembno vlogo, prištevamo kronični kataralni laringotraheitis, ponavljajoči se subglotisni laringitis, Reinkejev edem ter v širšem smislu vozličje, polipe in ciste na glasilkah (3, 4). Pri naštetih boleznih ima večina bolnikov poleg težav z grlom tudi znake alergijskega rinitisa in/ali faringitisa (2, 3, 4).

*Kataralni laringitis ali laringotraheitis* se lahko pojavlja preko celega leta ali pa le občasno, odvisno od snovi, ki ga povzroča. Bolnik toži zaradi draženja v grlu, občutka lepljivega tujka v grlu, pogostega odhrkavanja, rahlo spremenjenega glasu in glasovne utrudljivosti. Profesionalni govorniki ter pevci še posebej zgodaj opazijo spremembe v glasovnih zmogljivostih, ki so posledica nabrekle sluznice (oteženo petje v višino, manjši glasovni obseg, težji prehodi iz registra v register, pojav šuma v glasu ob določenih tonih, hitrejša glasovna utrudljivost, siljenje na kašelj ob petju). Če je prizadeta tudi sluznica sapnika, bolnika draži na kašelj, kašelj pa je izrazito suh. Pri indirektni laringoskopiji vidimo zadebeljeno sluznico na glasilkah, ki je lahko motno sive ali pa rožnato-sive barve. Na glasilkah se nabira sluz, lahko v sprednji komisuri, na zgornji ploskvi ter na prostem robu. Pri videoendostroboskopiji se gosta sluz poteguje med glasilkama. Sapnik je pogosto rožnat, sluznica v njem zadebeljena. Pod glasilkama je pri nekaterih bolnikih viden bled ali blede

rožnat edem (2, 5, 6). Čeprav so v literaturi podatki o pomenu nutritivne alergije pri nastanku laringitisa, pa je Jackson-Menaldi pri profesionalnih uporabnikih glasu pogosto našla preobčutljivost predvsem na inhalatorne alergene - pršico hišnega prahu ter mačjo dlako. Opozorila je tudi, da kot vzrok njihovim glasovnim težavam pride v poštev tudi astma (7).

Do kroničnega laringitisa pride tudi zaradi *poklicne izpostavljenosti* alergenom ali kemikalijam. Vzrok nastanke otekline na glasilkah in glasovnim motnjam je lahko IgE posredovana alergijska reakcija, odložena alergijska reakcija, delno pa nespecifično draženje nekaterih snovi. Med snovmi, ki bi bile lahko vzrok nastanka laringitisa, so formaldehid, akrilatne snovi, avtomobilski izpušni plini, parfumi, cigaretni dim, aerosolna pršila, alkohol, fenol ter snovi, ki se uporabljajo v frizerstvu (8, 9). Predvsem frizerji zelo pogosto navajajo zdravstvene težave s strani dihalnega trakta (10).

Med ponavljajoče se laringitise predvsem pri majhnih otrocih spada tudi *subglotisni laringitis*. Oteklina sluznice grla nastane predvsem na najožjem delu dihalne poti majhnega otroka – pod glasilkama in je sicer najpogostejše posledica virusne okužbe zgornjih dihal. V zadnjem desetletju so raziskovali, ali sta alergija in gastroezofagalni refluks pomembna dejavnika pri nastanku otekline in zožitvi dihalne poti. Alergijo so našli pogostejše med otroki s ponavljajočim se laringitisom kot pri otrocih s samo enim zagonom bolezni. Avtorji so opozorili tudi na možnost razvoja astme v nadaljnjem življenju otrok s ponavljajočimi se laringitisi (11).

Etiologija *Reinkejevega edema* še ni povsem pojasnjena. Med znane etiološke dejavnike spadajo kajenje, hormonske motnje, dražeče snovi na delovnem mestu, prekomerna glasovna obremenitev ter gastroezofagalni refluks. V prospektivni raziskavi v Sloveniji sicer alergije niso našli pogostejše med bolniki z Reinkejevim edemom kot pri kontrolnih osebah, pač je bila alergija pomembno pogostejša pri osebah z Reinkejevim edemom in sočasnim rinitisom (12). Naše izkušnje na manjši skupini bolnic potrjujejo možno vlogo alergije na snovi iz delovnega okolja na nastanek otekline na glasilkah. V skupini 13 bolnic frizerk z Reinkejevim edemom smo z alergološkimi kožnimi testi dokazali alergijo na vrsto snovi iz njihovega delovnega okolja: barv za lase, snovi za trajno kodranje las ter lakov za lase. Večina bolnic je imela tudi simptome in znake alergijskega rinitisa.

Glavni vzrok nastanka *vozličev, polipov ter cist na glasilkah* ni alergija, pač pa nepravilna ali prekomerna glasovna raba. V skupini bolnikov z omenjenimi benignimi spremembami na glasilkah smo našli alergijo precej pogostejše kot je opisana v populaciji. Povečanega števila eozinofilcev v sluzničnih spremembah, odstranjenih z glasilk, nismo našli. Sklepali smo, da zaradi alergijske reakcije postane sluznica glasilk nekoliko nabrekla, sluz na glasilkah sili bolnika k odkašljevanju. Kašelj predstavlja dodaten nekontroliran napor za glasilke ter tako poleg rahlo zadebeljene sluznice posredno soprispeva pri nastanku omenjenih lezij pri alergičnih bolnikih. Zdravljenje alergije hkrati z glasovno terapijo omogoča izboljšanje stanja pri večini takih bolnikov z vozličji ter pri nekaterih bolnikih s polipom ali cisto na glasilki (13).

Nekateri strokovnjaki menijo, da pordela, zadebeljena ter s sluzjo pokrita sluznica v zadnjem delu grla (*laryngitis posterior*) ni le posledica gastroezofagalnega refluksa, pač pa tudi alergije, predvsem odložene alergije na hrano (14). Tako so v manjši skupini bolnikov z glasovnimi motnjami našli alergijo trikrat pogostejše kot gastroezofagalni refluks, kar dopušča možnost zamenjave alergijskega laringitisa za refluksni posteriorni laryngitis in posledično napačno zdravljenje (15).

Oralni alergijski sindrom (OAS) je najpogostejša oblika nutritivne alergije pri odraslih, poleg ustne votline pa lahko prizadene tudi druge organe, ki pridejo v stik z alergeni. Pravzaprav gre za navzkrižno reaktivnost, pri kateri prilagojen imunski odgovor na določen antigen izzove reakcijo na strukturno podoben antigen (16). Najbolj znan model take navzkrižne reaktivnosti je povezava med alergenom peloda breze ter alergeni koščičastega sadja (jabolka, breskve, slive, nektarine, češnje, hruške), alergeni mandljev, lešnikov ter nekaterih vrst zelenjave (korenje, zelena, surov krompir) (17). Po zaužitju surovega sadja ali zelenjave s podobnimi alergeni kot so v pelodu breze osebe z navzkrižno reaktivnostjo poročajo o

srbenju v področju ustne votline, tudi žrela, grla, sluhovodov, lahko pa pride do življenje ogrožajoče reakcije. Vzrok naj bi bila kontaktna alergijska reakcija sluznice, ki pride v stik z določeno hrano (18). Tako bi bile lahko težave, ki jih sicer pripisujejo posledicam laringofaringalnega refluksa, tudi posledica dietnih prekrškov pri osebah z navzkrižno reaktivnostjo med alergeni breze in določenega sadja in zelenjave.

### **Ugotavljanje alergije pri bolnikih z boleznimi grla**

Največ raziskav glede možne povezave med alergijo ter boleznimi grla je epidemioloških. Brodnitz je že pred več kot 30 leti ugotovil, da pravzaprav osebe s hudim sezonskim ali celoletnim alergijskim rinitisom zelo redko navajajo težave z glasom. Edini, ki navajajo glasovne težave v povezavi z alergijo, so profesionalni glasovni uporabniki. Brodnitz je menil, da so pri teh osebah v ospredju težave z oteženim dihanjem na nos ali astmo, ne pa moteno nihanje glasilk (19).

Posredno so dokazovali povezavo med alergijskim rinitisom in patološkimi spremembami v grlu z akustično analizo glasu, stroboskopijo grla in vprašalnikom o oviranosti zaradi glasovnih težav (Voice Handicap Index - VHI). Pri bolnikih z dokazanim celoletnim alergijskim rinitisom so ugotovili pogostejše glasovne težave kot pri zdravih osebah brez alergije (20).

Tudi primerjava rezultatov vprašalnikov o z glasom povezani kakovosti življenja, vplivu rinokonjunktivitisa na kakovost življenja in atipičnih simptomih refluksa med osebami z alergijskim, nealergijskim rinitisom in zdravimi osebami je pokazala, da se pojavljajo glasovne težave pogosteje med osebami z alergijskim in nealergijskim rinitisom kot med zdravimi. Bolniki s hujšimi nosnimi težavami so imeli tudi hujše težave z grlom in slabšo z glasom povezano kakovost življenja (21).

Druga možnost dokazovanja alergijske geneze sprememb v grlu je bila s kožnimi testi. Pri osebah z določeno patologijo v grlu (vozlički, polipi, Reinkejev edem, kronični laringitis) so napravili alergološke teste in tako potrdili možno preobčutljivost (5, 11-13, 15).

Preobčutljivost so raziskovalci dokazovali z injiciranjem ekstraktov hrane ali kemikalij (22), oziroma z inhalatorno ali alimentarno izpostavitvijo bolnika alergenu (6, 8, 22). V nekaterih raziskavah so ugotovili, da je ponavadi prišlo do otekline grla ob stiku z več različnimi alergeni, ne pa ob izpostavitvi samo enemu alergenu (22).

### **Zaključek**

V diagnostiki glasovnih motenj mora otorinolaringolog poleg natančnega pregleda ušes, nosu, žrela, grla in vratu ob sumu na možno alergijsko genezo poskušati ugotoviti, kateri alergeni so privedli do nje ter nato bolezen vzročno zdraviti. Pri kroničnih boleznih grla z ugotovljeno alergijsko etiologijo ponavadi alergija ni edini vzrok za bolnikove težave, lahko pa ima ključno sprožilno vlogo. Obstaja tudi možnost, da navzkrižna reaktivnost med antigeni pelodov in hrane lahko povzroča tudi težave na nivoju grla.

### **Literatura:**

1. Ramakrishnan JB. The role of food allergy in otolaryngology disorders. *Curr Opin Otolaryngol & head Neck Surg* 2010; 18: 195-199.
2. Corey JP, Gungor A, Karnell M. Allergy for the laryngologist. *Otolaryngol Clin North Am* 1998; 31 (1): 189-205.
3. Dixon HS. Allergy and laryngeal disease. *Otolaryngol Clin North Am* 1992; 25: 239-50.
4. Regezi JA. Allergic gingivostomatitis with laryngeal manifestations. Report of a case. *J Oral Surg* 1972; 30: 373-8.
5. [Jackson-Menaldi CA](#), [Dzul AI](#), [Holland RW](#). Allergies and vocal fold edema: a preliminary report. *J Voice* 1999; 13(1): 113-22.
6. [Dworkin JP](#), [Reidy PM](#), [Stachler RJ](#), [Krouse JH](#). Effects of sequential *Dermatophagoides pteronyssinus* antigen stimulation on anatomy and physiology of the larynx. *Ear Nose Throat J* 2009; 88(2): 793-9.
7. [Jackson-Menaldi CA](#), [Dzul AI](#), [Holland RW](#). Hidden respiratory allergies in voice users: treatment strategies. *Logoped Phoniatr Vocol* 2002; 27(2): 74-9.

8. [Sala E](#), [Hytönen M](#), [Tupasela O](#), [Estlander T](#). Occupational laryngitis with immediate allergic or immediate type specific chemical hypersensitivity. [Clin Otolaryngol Allied Sci](#) 1996; 21(1): 42-8.
9. Rea WJ. The environmental aspects of ear, nose and throat disease: part I. [JCEORL Allergy](#) 1979; 41 (7): 41.
10. [Leino T](#), [Tammilehto L](#), [Luukkonen R](#), [Nordman H](#). Self reported respiratory symptoms and diseases among hairdressers. [Occup Environ Med](#) 1997; 54(6): 452-5.
11. [Arslan Z](#), [Cipe FE](#), [Ozmen S](#), [Kondolot M](#), [Piskin IE](#), [Yöney A](#). Evaluation of allergic sensitization and gastroesophageal reflux disease in children with recurrent croup. [Pediatri Int](#) 2009 ; 51(5): 661-5.
12. Kravos A., Župevc A, Čizmarevič B, Hočevnar Boltežar I. The role of allergy in the etiology of Reinke's edema on vocal folds. [Wien Klin Wochenschr](#) 2010; 122 (Suppl 2): 44-48
13. Hočevnar Boltežar I, Radšel Z, Žargi M. The role of allergy in the etiopathogenesis of laryngeal mucosal lesions. [Acta Otolaryngol \(Stockh\)](#) 1997; Suppl 527: 134-7
14. Dixon HS. Dysphonia and delayed food allergy: a provocation / neutralization study with stroboscopy. [Otolaryngol Head Neck Surg](#) 1999; 121: 418-29.
15. [Randhawa PS](#), [Mansuri S](#), [Rubin JS](#). Is dysphonia due to allergic laryngitis being misdiagnosed as laryngopharyngeal reflux? [Logoped Phoniatr Vocol](#) 2010; 35(1): 1-5.
16. Bonds RS, Midoro-Horiuti T, Goldblum R. A structural basis for food allergy: the role of cross-reactivity. [Curr Opin Allergy Clin Immunol](#) 2008; 8: 82-86.
17. Vieths S, Scheuer S, Ballmer-Weber B. Current understanding of cross-reactivity of food allergens and pollen. [Ann N Y Acad Sci](#) 2002; 964: 47-68. Brodnitz F. Allergy of the larynx. [Otolaryngol Clin North Am](#) 1971; 4: 579-582.
18. [Konstantinou GN](#), [Grattan CE](#). Food contact hypersensitivity syndrome: the mucosal contact urticaria paradigm. [Clin Exp Dermatol](#) 2008; 33(4): 383-389.
19. Brodnitz F. Allergy of the larynx. [Otolaryngol Clin North Am](#) 1971; 4: 579-582.
20. Koç EA, Koç B, Erbek S. Comparison of acoustic and stroboscopic findings and voice handicap index between allergic rhinitis patients and controls. [Balkan Med J](#) 2014 ; 31(4): 340-4.
21. [Turley R](#), [Cohen SM](#), [Becker A](#), [Ebert CS Jr](#). Role of rhinitis in laryngitis: another dimension of the unified airway. [Ann Otol Rhinol Laryngol](#) 2011; 120(8): 505-10.
22. Rea WJ. Elimination of oral food challenge reaction by injection of food extracts: a double blind study. [Arch Otolaryngol](#) 1984; 110: 248.

# GERB, POSTERIORNI LARINGITIS IN KAŠELJ TER PLJUČNE MANIFESTACIJE

Maja Šereg Bahar, Klinika za ORL in CFK, UKC Ljubljana  
Sabina Škr gat, Klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik  
Gašper Boltežar, Klinični oddelek za gastroenterologijo, UKC, Ljubljana, Japljeva 2  
Rado Janša, Klinični oddelek za gastroenterologijo, UKC, Ljubljana, Japljeva 2

## IZVLEČEK

Laringo faringealni refluks predstavlja skupek simptomov, eden od njih je kašelj. Patofiziološka osnova je vnetje v področju žrela in grla, ki nastane zaradi prehajanja želodčne in duodenalne vsebine preko zgornjega požiralnikovega sfinktra ter zaradi prisotnosti refleksnih poti (ezofago-vagalni refleksi). Zdravljenje z zdravili nam omogoča v večini primerov izboljšanje simptomov, v nasprotnem primeru je potrebna gastroenterološka diagnostika. Uporabljamo zaviralce protonske črpalke, ki so se v povezavi z GERB-om izkazali kot najbolj učinkoviti, začetni odmerek je 40 mg dnevno. Poleg zdravljenja z zdravili je potrebno upoštevati še nefarmakološke ukrepe. Pri simptomu kašlja je vedno potrebna tudi pulmološka obravnava. Upoštevati moramo široke diferencialno diagnostične možnosti patologije ORL področja, prebavil in pljuč.

## UVOD

Ko želodčna in duodenalna vsebina prestopita zgornji požiralnikov sfinkter (ZPS) in prehajata v žrelo in grlo, govorimo o ekstraefozagealnem refluksu oz laringofaringealnem refluksu (LFR).

Za nastanek vnetja sluznice žrela in grla zadostujejo že majhne količine želodčne vsebine in posamične refluksne epizode, še posebej, če je sluznica grla predhodno poškodovana zaradi virusnega vnetja, alergije, kajenja, alkohola in zlorabe glasu. Nasprotno se tudi do 50 refluksnih epizod v 24 urah s  $\text{pH} < 4$  v požiralniku še smatra za fiziološki refluks.

Poleg tekočinskega refluksa povzročajo bolezenske spremembe na sluznici žrela in grla tudi plinasti refluks. To so mehurčki zraka - aerosol, ki se dvigajo po požiralniku navzgor in vsebujejo kapljice želodčne kisline, žolčnih kislin in pepsina.

LFR ni vedno posledica gastroefozagealnega refluksa (GER). Kisel refluks v laringofaringealno območje lahko nastane zaradi otočka heterotopične sluznice želodca (HGMP – heterotopic gastric mucosal patch) v zgornjem delu požiralnika, običajno 3cm pod ZPS, ki izloča želodčno kislino. Endoskopsko je pogosto spregledana, zato navajajo različni avtorji različno prevalenco (3-10%), večina pa 5 %.

Refluks želodčne vsebine v spodnje žrelo in grlo je eden glavnih vzrokov vnetja v grlu. Migetalčni epitel v zadnjem delu grla, katerega naloga je čiščenje sluzi iz traheo-bronhialnega vejevja, je zelo občutljiv. Kisla želodčna vsebina ga poškoduje in povzroči migetalčno disfunkcijo in s tem zastoj sluzi, kar je vzrok za stalno pokašljevanje.

Refluks želodčne vsebine poškoduje sluznico grla tudi posredno. GER v spodnjem delu požiralnika vzdraži receptorje in sproži ezofago-vagalni refleksi, kar povzroča kronično, ponavljajoče odkašljevanje in čiščenje grla, ki dodatno mehanično poškoduje sluznico grla.

Med patofiziološke dejavnike nastanka refluksne bolezni prištevamo spremembo tonusa ZPS in SPS, očistek požiralnika, refluksate, slino, mukozno rezistenco, hiatalno kilo, okužbo s HP ter ostale dejavnike (vpliv na intraabdominalni tlak ter vpliv različnih zdravil). Med zdravila, ki vplivajo na nižanje, zlasti SPS prištevamo teofilin, beta adrenergične agoniste, alfa adrenergične antagonist, nekatere antidepresive, antiholinergike in kalcijeve antagonist. Med zdravila, ki povzročajo spremembe sluznice pa prištevamo aspirin, NSAR, tetracikline in bisfosfonate.

## **SPREMEMBE NA SLUZNICI GRILA, KI SO POSLEDICA LFR**

Zaradi draženja z želodčno vsebino postane sluznica grla v inter-aritenoidnem področju ter na ariepiglotisnih gubah otekla, pordela, obložena z gosto sluzjo. Pordeli sta lahko tudi

glasilki v zadnji tretjini. Znaki so nespecifični, a zelo značilni za LFR. Najbolj so izraženi na sluznici grla v zadnji tretjini zaradi položaja vhoda v požiralnik, ki leži za grlom - kronični posteriorni laringitis.

Vnetne spremembe so lahko izražene po vsej sluznici grla in ne le v zadnjem delu, če je sluznica grla v celoti izpostavljena želodčni vsebini. Glasilki sta v tem primeru vneti, rožnati, zadebeljeni, viden je psevdosulkus pod spodnjim robom glasilke, ki nastane zaradi subglotisnega edema in ga najdemo pri 90% bolnikov z LFR.

Kontaktni granulom je benigna granulacija na zadnjem delu glasilke, kjer sluznica prekriva vokalni odrastek aritenoidnega hrustanca. Običajno nastane le na eni glasilki. Sprememba nastane zaradi zlorabe glasu in vnetja sluznice zaradi draženja želodčne vsebine. Granulom grla lahko nastane tudi zaradi intubacije ob sočasnem LFR. Incidenca je majhna 0,9-2,7%. Granulom grla se ponovi pri 20% - 40% bolnikov.

Oteklina sluznice in brazgotinske spremembe, ki nastanejo po draženju želodčne vsebine, lahko pomembno zožujejo dihalne poti. Pri bolnikih z zožitvijo/stenozo grla so v 92% odkrili LFR. Bolniki, pri katerih se po kratkotrajni intubaciji pojavi subglotisna stenoza, imajo vedno močno izražen LFR, ki vpliva na slabo celjenje rane. Agresivna antirefluksna terapija za 35% zmanjša potrebo po kirurškem zdravljenju subglotisne stenoze.

Nekateri dejavniki tveganja za razvoj raka grla so dobro poznani, vloga drugih je še vedno sporna. Med prve sodi kajenje in do neke mere uživanje alkoholnih pijač, v drugi skupini so genetski dejavniki, dejavniki okolja, določeni poklici, virusne infekcije ter tudi LFR.

LFR pogojuje tudi nastanek vozličev na glasilkah, Reinkejevega edema in polipov na glasilkah.

## **SIMPTOMI LFR**

### **KRONIČNI KAŠELJ IN ODKAŠLJEVANJE**

Kronični kašelj traja dlje kot 8 tednov. Bolniki so najpogosteje najprej napoteni na pregled k pulmologu. Pri bolnikih, ki ne kadijo, ki imajo normalen rentgenogram prsnih organov in ne jemljejo zaviralcev angiotenzinske konvertaze, je poleg astme in retronazalnega zatekanja sluzi GER tretji najpogostejši vzrok za kronični kašelj. Večina (75%) bolnikov nima tipičnih simptomov GERB-a.

### **LARINGOSPAZEM IN APNEJA V SPANJU**

Laringospazem je nenadna in prolongirana addukcija glasilk, ki popolnoma zapre grlo in s tem dihalno pot. Za to sta odgovorna dva mehanizma. Aspiracija želodčne vsebine v grlo stimulira senzorične receptorje v grlu in sproži laringealni kemorefleks, posledica je apneja. Senzorična stimulacija receptorjev v distalnem delu požiralnika preko vagalnih refleksov sproži addukcijo glasilk-laringospazem, ki je po mnenju nekaterih tudi vzrok za nenadno, nepričakovano smrt dojenčkov v zibki.

Pri bolnikih z GER se lahko pojavlja paradoksalno gibanje glasilk, ki ga definiramo kot addukcijo glasilk med vdihom. Rezultat je več kot 50% zmanjšanje dihalne poti. Mehanizem je enak kot pri laringospazmu.

### **GLOBUS FARINGEUS IN DISFAGIJA**

Globus je občutek napetosti v vratu, ki je prisoten neodvisno od požiranja in traja najmanj 12 tednov. Bolniki ga opisujejo kot občutek cmoka v grlu ali tujka v žrelu in občutek potrebe po stalnem požiranju. Čiščenje grla in kašelj težav ne omilijo.

Eden možnih vzrokov za globus je GER, predvsem zaradi alkalnega ali biliarnega refluksa. V sluznici grla in spodnjega žrela se zaradi vnetja, ki ga povzroča GER, pojavijo motnje senzibilitete in težave s požiranjem.

Drugi opisani vzroki so še: napetost mišic v področju žrela in grla, anksioznost in drugi psihološki dejavniki, motena peristaltika požiralnika in hiatalna hernia. Globus pri hiatalni herniji je prenesena senzacija iz področja distalnega ezofagusa, ki po kirurškem zdravljenju izgine pri 2/3 bolnikov. Z uporabo novejših tehnik (HRM) v diagnostiki motenj požiranja, je vse manj težav opredeljenih kot psihogenih, saj so pri bolnikih z globusom kar v 65% našli motene motorične funkcije požiralnika.

## **HRIPAVOST**

LFR je povezan s hripavostjo. Pri 55% hripavih bolnikov so ugotovili LFR. Hripavost je lahko edini simptom LFR in bolnik je zato najprej predstavljen otorinolaringologu in ne gastroenterologu. Hripavost je stalna ali občasna, lahko so pridruženi glasovna utrudljivost, draženje v žrelu, odkašljevanje in občutek tujka in sluzi v žrelu in grlu.

Hripavost kot posledica LFR je velik problem pri profesionalnih pevcih in govornikih zaradi visokega intra-abdominalnega tlaka, ki ga ustvarijo pri petju ali dolgotrajnem govorjenju ter zaradi njihovega načina življenja. Pogosto nastopajo pozno zvečer, ne jedo pred nastopom, temveč pozno zvečer po nastopu, tik pred spanjem, kar je še dodaten dejavnik za razvoj LFR.

## **KRONIČNO NESPECIFIČNO VNETHJE SLUZNICE ŽRELA**

Faringitis je vnetje sluznice in podsluzničnih struktur žrela. Lahko je infekcijsko ali ne-infekcijsko, akutno in kronično. Vnetje žrela je ena najpogostejših težav, zaradi katere bolniki obiščejo zdravnika. Med ne-infekcijskimi vzroki kroničnega vnetja žrela sta najpogostejša alergija in LFR. V preteklosti so bolezen pogosto smatrali za psihosomatsko, z novejšimi raziskavami pa so našli organske (LFR) in funkcionalne vzroke.

## **Drugo**

LFR se lahko manifestira tudi kot nekardiogena prsna bolečina, izlivno vnetje srednjega ušesa, kronično vnetje nosu in obnosnih votlin, halitoza, kserostomija, erozije zobne sklenine, motnje dihanja v spanju ter bruksizem.

## **DIAGNOSTIKA GERB IN LFR**

V diagnostičnem postopku GERB-a in LFR-ja sodelujejo gastroenterolog, pulmolog in otorinolaringolog.

## **ANAMNEZA**

Zaradi razlike v občutljivosti sluznice požiralnika in sluznice žrela oz grla je klinična slika bolezni teh področij povsem drugačna. Bolniki z LFR v 80% nimajo za GERB tipičnih simptomov - zgage in regurgitacije, pač pa ekstraesofagealne simptome. Taki simptomi LFR so odkašljevanje, kašelj, hripavost, draženje in občutek tujka v žrelu. Ti simptomi so nespecifični in so lahko posledica virusne ali bakterijske okužbe, zlorabe glasu, alergije, kajenja, prisotnosti dražečih snovi v okolju, uživanja alkohola in psihogenih motenj, kar otežuje postavitev diagnoze. Zato se poslužujemo diagnostičnih preiskav in uporabljamo standardizirane vprašalnike za ocenjevanje stopnje težav – Reflux symptom index (RSI).

## **ENDOSKOPIJA GRILA**

Z endoskopijo grla ocenjujemo spremembe na sluznici grla, ki nastanejo zaradi draženja želodčne vsebine in so značilne za LFR. Da bi ocenjevanje standardizirali, so sestavili lestvico – Reflux Finding Score (RFS) za ocenjevanje LFR ob endoskopiji grla. Lestvica omogoča natančnejšo diagnozo in oceno uspešnosti zdravljenja. Ocenjuje se 8 parametrov: rdečina sluznice grla, oteklina sluznice grla in ventrikularnih gub, prisotnost sluzi, subglotisni edem-pseudosulkus, oteklina glasilk, prisotnost granuloma ter hipertofija v zadnji komisuri grla.

Z uvedbo RSI in RFS v vsakdanjo rabo se pri mnogih bolnikih izognemo neprijetnim in zamudnim preiskavam. Izognemo se tudi povsem nekontroliranemu predpisovanju ZPČ.

## **TERAPEVTSKI TEST Z ZAVIRALCI PROTONSKE ČRPALKE**

Diagnostični postopek pri bolniku z LFR začnemo z anamnezo (RSI). Sum na LFR potrdimo z endoskopijo grla (RFS). Sledi terapevtski test z ZPČ. Bolnikom z neznačilnimi/atipičnimi simptomi GERB-a in brez alarmnih simptomov (hujšanje, disfagija, odinofagija, anemija, krvavitev) empirično predpišemo ZPČ (odmerek 40 mg dnevno) za 8-12 tednov. Opazujemo, če težave izzvenijo (odziv na zdravljenje, povrnitev simptomov po prenehanju zdravljenja).

Empirično zdravljenje z ZPČ in sprememba življenjskih navad zadostujeta pri veliki večini bolnikov z LFR.

## **NAPOTITEV H GASTROENTEROLOGU**



Pri bolnikih, ki imajo alarmne znake ali pri tistih, kjer je terapevtski test z ZPČ negativen (ni dobrega odziva na zdravljenje) ter pri bolnikih kjer se težave ponavljajo, je potrebno napraviti diagnostične preiskave – bolnika napotimo h gastroenterologu zaradi endoskopske preiskave prebavil, manometrija požiralnika visoke ločljivosti (HRM) in MII/pH (impedančna manometrija s 24 urno pH metrijo).

Kombinirana večkanalna intraluminalna impedansometrija in pH-metrija (MII/pH) danes predstavlja najbolj občutljiv postopek v diagnostiki in karakterizaciji GERB-a in LFR.

Impedanca zazna refluksne epizode (plinasti in/ali tekoč refluksni bolus), pH metrija pa jih okarakterizira (kisle, šibko kisle, alkalne).

Z več elektrodami, ki so med seboj povezane, se 24 ur meri intraluminalna impedanca (električna upornost) ter pH v požiralniku. Preiskava zazna potovanje bolusa, zazna tekoči, mešani in plinasti refluks. V kombinaciji s pH-metrijo loči kisli od ne-kislega refluksa, metoda zazna širjenje refluksa v zgornji del požiralnika in spodnje žrelo.

Postopek je izjemno pomemben pri dokazovanju LFR in atipičnih težav GERB-a, še posebno za bolnike, ki imajo težave zaradi alkalnega/ne-kislega in plinastega refluksa.

### **DOLOČANJE PRISOTNOSTI PEPSINA IN ŽOLČNIH KISLIN V SLINI**

Dokazovanje pepsina in žolčnih kislin v slini je obetavna nova metoda v diagnostiki LFR.

Ker imajo pepsin in žolčne kisline primarno vlogo pri nastanku bolezenskih sprememb na sluznici grla, predstavljajo idealen klinični označevalec za LFR.

### **ZDRAVLJENJE GERB IN LFR**

GERB in LFR sta kronični bolezni, zato je zdravljenje pogosto dolgotrajno, praviloma z zdravili, redko kirurško (prednost medikamentoznega pred kirurškim zdravljenjem).

Po prenehanju zdravljenja pride v 12 mesecih v visokem odstotku (49-72%) do ponovitve bolezni. Pri številnih bolnikih je zato potrebno vzdrževalno zdravljenje. Uporabimo najmanjši še učinkovit odmerek ZPČ (titracija odmerka ZPČ).

### **SPREMEMBA NAČINA ŽIVLJENJA**

Sprememba življenjskih navad je preprost in učinkovit postopek pri odpravljanju neprijetnih simptomov GERB-a in LFR-ja. Predvsem opozarjamo na kajenje, uživanje alkohola ter ITM. Maščoba v hrani povzroči ne glede na intraabdominalni tlak (ITM) znižan tlak v SPS.

### **ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI**

Cilj zdravljenja z zdravili je odprava kliničnih znamenj bolezni, zdravljenje sprememb na sluznici, zdravljenje zapletov in preprečevanje ponovitev bolezni.

Pri bolnikih s sumom na GERB ali LFR, ki nimajo alarmnih znakov, pričnemo empirično zdravljenje z ZPČ.

Pri bolnikih, kjer z empiričnim zdravljenjem ne dosežemo izboljšanja, je potrebno pričeti diagnostični postopek – napotitev h gastroenterologu (endoskopija požiralnika, HRM, MII/pH).

Vzroki za neodzivnost na zdravljenje z zdravili so različni: funkcionalna dispepsija, biliarni refluks, hipersenzivnost na refluksno vsebino, psihološki vzroki in napačna delovna diagnoza.

Napravljenih je bilo mnogo raziskav glede odmerka ZPČ pri zdravljenju GERB-a, NERB-a in LFR-ja. Pri dokazanem GERB-u je učinkovita dvojna običajna doza ZPČ (tj 40 mg, redkeje višja). Vsekakor so to bolj učinkovita zdravila od H2 zaviralcev. Pri NERB-u so ZPČ ali H2 zaviralci v 50 % neučinkoviti, kar so dokazale mnoge raziskave. Bolniki z LFR jemljejo zdravila dvakrat dnevno. Ob dokazani regurgitaciji, kot glavnem patofiziološkemu mehanizmu težav, (ob hiat.kili in ob pitju alkohola) se medikamentozno zdravljenje ni izkazalo za uspešno. Takrat priporočamo kirurško zdravljenje.

### **KIRURŠKO ZDRAVLJENJE**

Indikacije za operacijo-laparoskopsko prirejeno fundoplikacijo, so: neuspešno zdravljenje z zdravili, zapleti GERB-a kot so zožitev ali razjeda požiralnika, odklonilen odnos bolnika do dolgotrajnega zdravljenja z zdravili, alergija na ZPČ, ponavljajoče se aspiracijske pljučnice, kronični kašelj in hripavost ter alkalni refluks.

## **MEHANIZEM BOLEZNI PLJUČ ZARADI GERB-A**

Obstajata dva mehanizma, s katerima GERB vpliva na bolezen pljuč.

- 1) Refleksni mehanizem, ki se zgodi med med refluksnimi dogodki, ki so omejeni na spodnji požiralnik (distalni GERB).
- 2) Direktni učinek vsebine oz. refluks nad zgornji ezofagelani sfinkter (proksimalni GERB), ki povzroči poškodbo zgornje dihalne poti. Bolezen pljuč je možna, če ob tem pride do traheo bronhialne aspiracije.

### **Klinični sindromi**

Sicer zdrave osebe aspirirajo majhne volumne izločkov iz ustne votline med spanjem brez posledic. Proksimalni GERB pa ustvarja okoliščine za aspiracijo, izid pa je odvisen od trajanja motnje, volumna in pa narave aspiracije. **Akutni pnevmonitis** npr. nastane zaradi aspiracije večjega volumna želodčne kisline, patogeneza pa kaže na bifazični potek: začetni kemični fazi sledi vnetna faza. Delci hrane in nizek pH pri okvari delujejo sinergistično in sprožajo drugačen citokinski profil v primerjavi s samo želodčno kislino.

Drugače je pri **mikroaspiracijah**, takrat lahko nastajajo drugačna **klinična stanja**.

### **Prizadetost bronhiolov-bronhiolitis zaradi okultne aspiracije**

Bolniki z nevrološkimi motnjami in boleznimi požiralnika (npr. ahalazija) imajo pogoste okultne aspiracije. Manj znano pa je, da se tovrstna prizadetost pljuč lahko pojavlja pri mlajših, aktivnih ljudeh brez nevroloških motenj.

### **Organizirajoča pljučnica**

Stanje se redko omenja kot posledico GERB-a, ga je pa potrebno umestiti v diferencialno diagnostični postopek opredeljevanja organizirajoče pljučnice. Na stanje pomislimo pri bolniku s selečimi se infiltrati na radiogramu toraksa.

#### ***Običajna intersticijska pnevmonija (UIP)***

Ponavljajoče mikroaspiracije opisujejo kot potencialni dejavnik tveganja za nastanek te vrste intersticijskega obolenja pljuč. Bolezen ima slabo prognozo, smrtni izid sledi v 3-5 letih, bolniki pa so kandidati za transplantacijo pljuč. Bolniki s to boleznijo imajo visoko prevalenco GERB-a.

#### ***Bronhiolitis obliterans (BOS) pri bolnikih s transplantacijo pljuč***

Je bolezen malih dihalnih poti, ki odraža pljučno zavrnitveno reakcijo. GERB je prisoten pri 48-76% bolnikov po transplantaciji in lahko predstavlja dejavnik pri razvoju in napredovanju BOS. Pri teh bolnikih so dejavniki, ki vodijo v GERB gastropareza, disfunkcija vagusa, orofaringealna disfagija in moten refleks kašlja. Veliko bolnikov po transplantaciji pljuč nima klasičnih simptomov GERB-a, je pa ta prisoten. V študijah prevalence aspiracij po transplantaciji pljuč so avtorji našli 17% prevalenco povišanih koncentracij žolčnih soli v vzorcih bronhoalveolarne lavaže .

### **GERB in bolezen dihalnih poti**

#### ***KOPB (kronična obstruktivna bolezen pljuč)***

GERB je prisoten pri 30-60% bolnikov s KOPB. Študije kažejo na večjo frekvenco eksacerbacij KOPB oz. povezavo med GERB in fenotipom KOPB s pogostimi poslabšanji (definirano kot dve ali več poslabšanji na leto). Etiologija oz. mehanizem nista jasna, možno je da gre za kombinacijo proženja vnetja in hiperinflacije pljuč pri tej bolezni.

#### ***Astma***

Študije pri astmatikih, ki so opravljali metaholinski test so pokazale, da bronhospazem sproža oboje: povečuje frekvenco prehodne relaksacije spodnjega ezofagealnegasfinktra in GERB. Poleg tega distalni GERB lahko povzroča funkcionalne spremembe respiratornega trakta. Distalni GERB povečuje rezistenco dihalnih poti in pospešuje vnetje v dihalnih poteh preko sproščanja proinflatornih mediatorjev. Najnovejše smernice za obravnavo astme s priporočilom A priporočajo zdravljenje simptomatske gastroezofagealne bolezni, ne pa

uvajanja inhibitorjev protonske črpalke pri obravnavi bolnika s problematično astmo brez simptomov GERB-a.

### **Bronhiektazije**

GERB je vzrok za bronhiektazije, ki niso povezane s cistično fibrozo. Bolezen je lahko prepoznana že v otroštvu, med odraslo populacijo je GERB prepoznan kot etiološka entiteta bronhiektazij v 4%.

### **Katere diagnostične postopke vključuje pulmološka obravnava?**

V diferencialno diagnostični pulmološki postopek vključimo radiogram toraksa, preiskavo pljučne funkcije vključno z meritvijo difuzijske kapacitete in pletizmografijo. Za slednjo se odločimo pri možnosti prizadetosti malih dihalnih poti. Nespecifični provokacijski test z metaholinom opravimo takrat, ko iščemo bronhialno preodzivnost in se v diferencialni diagnozi pojavlja astma. V primeru nepojasnjenih infiltratov na radiogramu toraksa je na mestu CT pljuč z visoko ločljivostjo, bronhoskopija s transbronhialno biopsijo pljuč in pregled bronhoalveolarnega izpirka. V tem primeru je potrebna klinično-patološko-radiološka korelacija.

### **LITERATURA:**

- Hawkshaw M, Pebdani P, Sataloff RT. Reflux laryngitis: An Update, 2009-2012. *Journal of Voice* 2013; 27(4): 486-494.
- Tack J. Role of pepsin and bile in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(1): 48-54.
- Coca-Pelaz A, Rodrigo P, Paccagnella D, Takes RP, Rinaldo A et al. Reflux and aerodigestive tract diseases. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013; 270: 417-423.
- Hom C, Vaezi M. Extraesophageal Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2013; 42: 71-91.
- Yazici ZM, Sayin I, Kayhan FT, Biskin S. Laryngopharyngeal reflux might play a role on chronic nonspecific pharyngitis. *Eur Arch otorhinolaryngol* 2010; 267: 571-574.
- Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Takes RP, Silver CE, Paccagnella D. Relationship between reflux and laryngeal cancer. *Head Neck* 2013; 35(12): 1814-1818.
- Tae K, Jin BJ, Ji YB, Jeong JH, Cho SH. The Role of Laryngopharyngeal Reflux as a Risk Factor in Laryngeal Cancer: A Preliminary report. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2011; 4(2): 101-104.
- Schreiber S, Garten D, Sudhoff H. Pathophysiological mechanisms of extraesophageal reflux in otolaryngeal disorders. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266: 17-24.
- Murry T, Tabaee A, Aviv JE. Respiratory Retraining of Refractory Cough and Laryngopharyngeal reflux in Patients With Paradoxical Vocal Fold Movement Disorder. *Laryngoscope* 2004; 114: 1341-1345.
- Tibbling L, Johansson M, Mjones AB, Franzen T. Globus jugularis and dysphagia in patients with hiatus hernia. *Eur Arch otorhinolaryngol* 2010; 254: 267-251.
- Kasap E, Ayhan S, Yuceyar H. Does Helicobacter pylori eradication improve the symptoms of globus hystericus? *Turk J Gastroenterol* 2013; 24(4): 311-5.
- Karkos PD, Yates PD, Carding PN, Wilson JA. Is laryngopharyngeal reflux related to functional dysphonia? *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2007; 116(1): 24-9.
- Sataloff RT. Evaluation of professional singers. *Otolaryngologic Clinics of North America* 2000; 33(5): 923-956.
- Habermann W, Schmid C, Neumann K, Devaney T, Hammer HF. Reflux symptom index and reflux finding score in otolaryngologic practice. *J Voice* 2012; 26(3): e123-7.
- Lee BE, Kim GH, Ryu DY, Kim DU, Cheong JH et al. Combined Dual Impedance/pH-metry in Patients With Suspected Laryngopharyngeal Reflux. *J Neurogastroenterol Motil* 2010; 16(2): 157 – 165.
- Altman KW, Pruffer N, Vaezi MF. A Review of Clinical Practice Guidelines for Reflux Disease: Toward Creating a Clinical Protocol for the Otolaryngologist. *Laryngoscope* 2011; 121: 717-723.
- Sifrim D, Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut* 2012; 61(9): 1340-54.
- Fox MR, Bredenoord AJ. Oesophageal high-resolution manometry: moving from research into clinical practice. *Gut* 2008; 57: 405-423.
- Morehead RS. Gastro-oesophageal reflux disease and non asthma lung disease. *Eur Resp Rev* 2009; 14: 233-243.
- Folkesson HG, Matthay MA, Hebert CA, et al. Acid aspiration induced Lung injury in rabbits is mediated by interleukin-8 dependent mechanisms. *J Clin Invest* 1995; 96: 107-116.
- Barnes TW, Vassello R, Tazelaar HD, et al. Diffuse bronchiolar disease due to chronic occult aspiration. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 172-176.
- American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-664.
- Mays EE, Dubois JJ, Hamilton JB. Pulmonary fibrosis associated with tracheo bronchial aspiration. *Chest* 1976; 69: 512-515.
- Sweet et al. Gastroesophageal reflux and aspiration in patients with advanced lung disease. *Thorax* 2009; 64: 167-173.
- Wedzicha et al. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in COPD. *BMC Medicine* 2013; 11: 181.
- Zerbib F, Guisset O, Lamouliatte H, et al. Effects of bronchial obstruction on lower esophageal sphincter motility and gastroesophageal reflux in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1206-1211.
- Stein MR. Possible mechanisms of influence of esophageal acid on airway

hyper responsiveness. Am J Med 2003; 115: Suppl. 3A, 55S–59S.

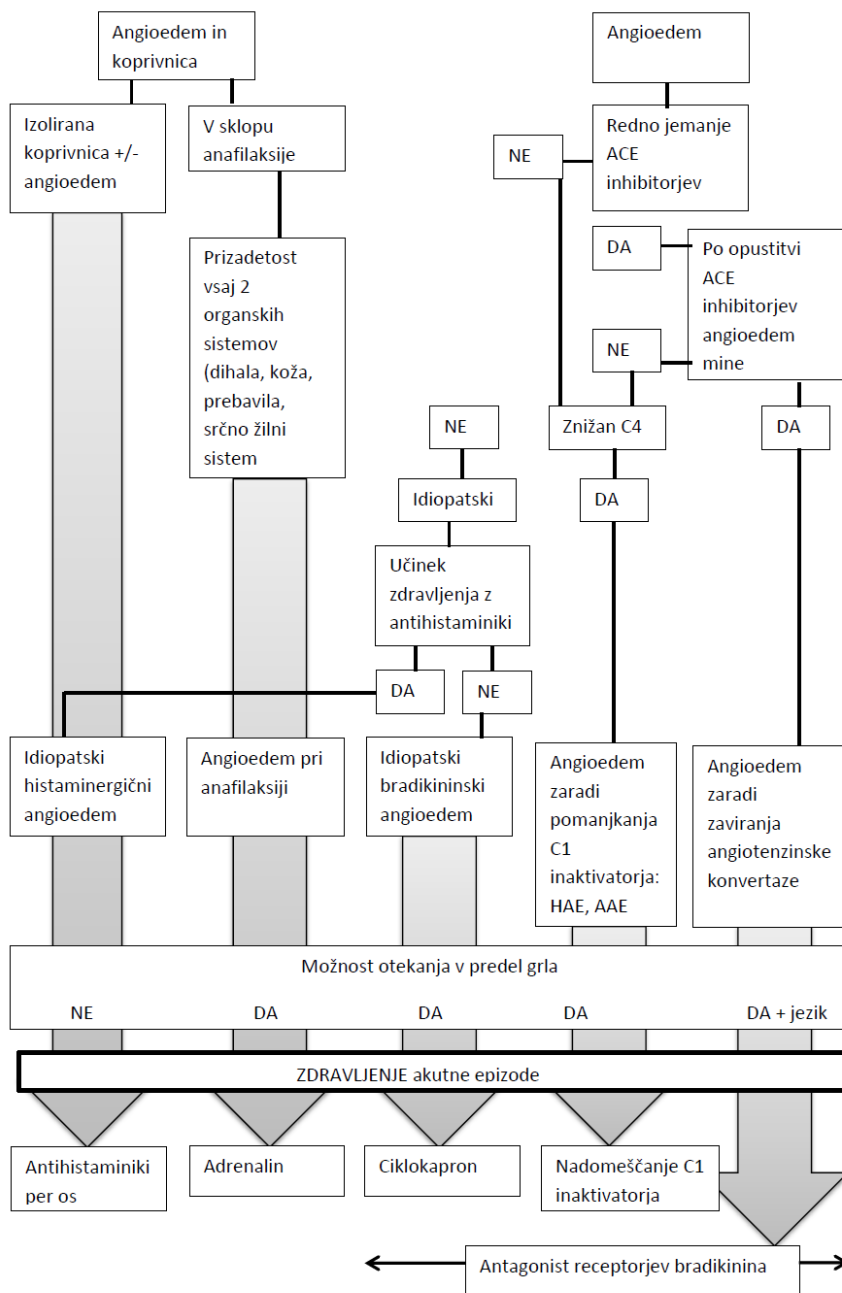
- [www.gina.org](http://www.gina.org)
- Boren EJ, Teuber SS, Gershwin ME. A review of non cystic fibrosis pediatric bronchiectasis. Clin Rev AllergImmunol 2008; 34:260-273.
- <http://digestivehealthinstitute.org/2014/07/10/h-pylori-low-stomach-acid-gerd/>
- Baldi F, Cappiello R, Cavola C, et al. Proton pump inhibitor treatment of patients with GERD related chronic cough. World J Gastroent 2006; 12(1): 82-88.
- Xiang-Zhang J, Meng-Yao J, Song J, et al. PPI for NERD: A meta-analysis. World J Gastroent 2013; 19(45): 8408-8419.

# NENADNO NASTALI EDEM ZGORNJIH DIHAL

Mihaela Zidarn, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik  
Aleš Grošelj, Klinika za ORL in CFK, UKC Ljubljana

**Angioedem** imenujemo prehodno lokalizirano nevtisljivo oteklino kože, podkožja ali sluznice. Glavna značilnost, ki loči angioedem od drugih vrst otekanja, je hitrost nastanka. Angioedem se hitro razvija, med posameznimi epizodami so obdobja povsem brez težav. Oteklina pogosto hitro mine, lahko pa vztraja do nekaj dni. Otekanje, ki je ves čas enakomerno ali narašča postopoma in traja več kot nekaj dni praviloma ni angioedem.

**Slika 1. Angioedem lahko nastane v sklopu različnih stanj.**<sup>12</sup>



Angioedemu je lahko pridružena koprivnica. Najpogosteje gre za spontano koprivnico, ki je idiopatska bolezen ali pa izzvana s fizikalnimi dražljaji (mraz, toplota, pritisk, drgnjenje kože...). Pri približno polovici bolnikov s spontano koprivnico so do sedaj ugotavljali

elemente avtoimunosti, kot so protitelesa proti receptorjem za IgE na mastocitih ali proti IgE protitelesom. Angioedem pri spontani koprivnici praviloma ne povzroča otekanja v predel grla. Bolniki sicer v 18,1% navajajo otekanje v ustni votlini, občasno tudi občutek cmoka v grlu.<sup>3</sup> Praviloma pa ni znakov oteklina v grlu, kot je hripav glas, oteženo požiranje ali stridor. Ni poročil, da bi spontana ali fizikalno izzvana koprivnica z angioedemom povzročila smrt zaradi zadušitve.<sup>2</sup> Redko je koprivnica z angioedemom sprožena z alergenom ali kakšnim drugim zunanjim sprožilcem (zdravila, napor). Mehanizem je v teh primerih enak kot pri anafilaksiji, kjer so prisotni še simptomi in znaki prizadetosti drugih oranskih sistemov (dihala, kardiovaskularni sistem in prebavila). Anafilaksija je torej sistemska preobčutljivostna reakcija, pri 85-90% bolnikov z anafilaksijo je prisotna urtikarija in angioedem.<sup>4</sup> Najpogosteje otečejo mehka tkiva, kot so ustnice, predel okoli vek, genitalno območje, pa tudi prsti rok in nog. Nevarno je otekanje sluznic, še najbolj otekanje v predel grla, ki je tudi pogost vzrok smrti pri anafilaksiji. Anafilaksija zelo hitro poteka in nastane kmalu po izpostavitvi sprožilcu. V analizi smrtnih primerov anafilaksije so ugotavljali, da je do zastoja prišlo v 5, 15 in 30 minutah min po izpostavitvi zdravilu, piku žuželke (osa, čebela, sršen) in hrani.<sup>5</sup> Pri izoliranem angioedemu je potrebno najprej iskati znane zunanje dejavnike. Najpogostejši je jemanje zaviralcev angiotenzinskekonvertaze (ACEi). To je redek zaplet jemanja teh zdravil, pojavlja se v 0,1-0,7% vseh oseb, ki jih jemljejo. Vendar je razširjenost uporabe teh zdravil zelo velika in posledično je ta oblika angioedema med najbolj pogostimi. Okoli 30% bolnikov, ki pridejo z angioedemom v urgentno ambulanto ima z ACEi povzročen ali intenziviran angioedem.<sup>6</sup> ACEi zavirajo pretvorbo bradikinina v nekativne metabolite. Večinoma se bradikin vseeno uspešno razgradi po drugih poteh. Pri nekaterih osebah pa so te druge metabolne poti razgradnje bradikinina manj aktivne in posledično pride od občasnega kopičenja. Otekanja se praviloma pojavijo v predelu obraza, zelo pogosto oteče jezik, celo do te mere, da zapre dihalno pot. Opisani so smrtni primeri. Še vedno se dogaja, da ACEi niso prepoznani vzrok angioedema, verjetno je smrtnih primerov več kot je poročil, ker se na to možnost ne pomisli vedno. Angioedem se namreč pojavi več dni, najpogosteje pa več mesecev ali celo let po začetku jemanja ACEi. Vsem bolnikom, ki so kdaj doživeli epizodo otekanja v ORL področju odsvetujemo ACEi, tudi kadar se kasneje izkaže, da je prisoten še kakšen drug dejavnik, ki povzroča otekanje. Redkeje so vzrok druga zdravila, recimo Aspirin in nesteroidne protivnetne učinkovine (NSAR). Pri angioedemu, ki poteka brez koprivnice lahko gre v osnovi vseeno za isti patofiziološki mehanizem kot pri spontani ali fizikalno izzvani koprivnici. Angioedem lahko nastaja z zamikom več ur po pritisku na kožo, recimo po sedenju na trdi podlagi ali pritisku oblačil. Pri spontanem angioedemu pa ne ugotovimo nobenega sprožilnega dejavnika. Večinoma se izolirani spontani angioedem dobro odziva na zdravljenje z antihistaminiki. Pri spontanem ali fizikalno izzvanem angioedemu ne pričakujemo otekanja grla. Redko pri izoliranem angioedemu ni odziva na zdravljenje z antihistaminiki, zato lahko sklepamo, da je mehanizem nastanka drugačen. Najverjetneje gre, podobno kot pri ACEi sproženem angioedemu, za občasno kopičenje bradikinina. Pri izoliranem angioedemu je vedno potrebno izključiti še angioedem zaradi pomanjkanja ali zmanjšane aktivnosti inaktivatorja prve komponente komplementa (C1inak). Obe bolezni sta zelo redki. Pri hereditarnem angioedemu (HAE) gre za podedovano motnjo tvorbe C1inak. V Sloveniji je znanih 23 bolnikov s to boleznijo iz 7 družin. Pogostnost je ocenjena na 1:50.000, iz tega lahko sklepamo, da je v Sloveniji še nekaj neprepoznanih bolnikov. Pri pridobljenem angioedemu (AAE) ne ugotovimo mutacije, praviloma se pojavi v kasnejšem življenjskem obdobju, pogosto imajo te osebe kakšno maligno obolenje. Ta bolezen je še redkejša, do sedaj smo jo v Sloveniji potrdili pri enem bolniku. Za obe bolezni je dober presejalni test določitev četrte komponente komplementa (C4), ki je znižana. Zelo redko je C4 znižan samo v fazi otekanja. Vrednost C1inak je pri tipu I. znižana, pri tipu II. pa normalna. Funkcija C1inak je znižana pri obeh tipih in tudi pri AAE. Pri AAE je znižan C1q.

**Tabela 1.** Laboratorijske značilnosti HAE in AAE

	C4	C1inak	Funkcija C1inak	C1q
HAE tip	↓	↓	↓	N

I.				
HAE tip II.	↓	N	↓	N
AAE	↓	↓	↓	↓

Otekanja se pojavijo ob travmi, okužbah, hormonskih spremembah, stresu, dostikrat pa bolniki ne opažajo nobenega sprožilca. Večinoma se bolezen prvič pojavi v času pubertete. Včasih pa se prvič manifestira ob začetku jemanja hormonske kontracepcije ali ACEi, ki so pri teh bolnikih absolutno kontraindicirani. Bolniki otečejo v katerikoli del telesa. Pogoste so tudi abdominalne epizode, pri katerih je klinična slika podobna akutnemu abdomnu. Mnogi bolniki so imeli pred postavitvijo diagnoze HAE več laparoskopij zaradi suma na akutni abdomen. Ker je bolezen redka in se nanjo vedno ne pomisli, je pri večini bolnikov, ki nimajo v družini že znane bolezni, minilo več let od prvih simptomov do postavitve diagnoze. Pri približno 25% bolnikov gre za novo mutacijo. Zaradi otekanja v predel grla lahko pride do zadušitve. Pogosti sprožilci za otekanje v predelu grla so posegi v ustni votlini, recimo v zobozdravstvu, pa tudi po intubaciji (oz. po ekstubaciji).

Opisujejo tudi tip III. HAE za katerega diagnostični kriteriji še niso povsem jasni. Pojavi se pri več družinskih članih, praviloma pri ženskah, pogosto ga sprožijo hormonske spremembe, kot je jemanje hormonske kontracepcije ali hormonskih nadomestkov. Nekateri primeri so povezani z mutacijo gena za koagulacijski faktor XII.<sup>8</sup>

### **Zdravljenje akutne epizode angioedema**

Zdravljenje je potrebno prilagoditi glede na patofiziološki mehanizem, ki je najverjetneje v ozadju otekanja. V akutni epizodi seveda ni enostavno razmišljati o patofiziologiji otekanja, sploh če imamo pred seboj bolnika, ki se duši. Vendar pa najbolj pogosto uporabljena terapija, ki jo nekateri imenujejo celo »klasična protialergijska terapija« pri večini bolnikov ni prava izbira.

Bolnike z anafilaksijo je potrebno zdraviti z adrenalinom. Začetna terapija je 0,5 mg adrenalina, ki ga damo nerazredčenega v anterolateralno stran stegna. Odmerek lahko ponavljamo na 5 minut. Če ima bolnik angioedem grla lahko dodamo adrenalin v inhalaciji in sicer 2 – 5 ml nerazredčenega adrenalina (1mg/ml).<sup>5</sup> Učinek adrenalina je pri anafilaksiji praviloma takojšen, predvsem kadar je dan kmalu po začetku simptomov.

Bolniki, ki imajo poleg angioedema tudi koprivnico, ob tem pa ni drugih znakov prizadetosti dihal, prebavil ali srčnožilnega sistema lahko dobijo antihistaminik per os.<sup>2</sup> Potrebno pa jih je vsaj še eno uro opazovati.

Pri angioedemu, ki je nastal zaradi kopičenja bradikininu adrenalina, antihistaminiki in kortikosteroidi ne koristijo. Če bolnik z izoliranim angioedemom jemlje ACEi in je dihalna pot ogrožena lahko poskusimo z zaviralcem bradikinininskih receptorjev (ikatiband).<sup>7</sup> Zdravilo za to indikacijo zaenkrat ni registrirano, je pa dobilo v Evropi status zdravila sirote za zdravljenje angioedema povzročene z ACEi. Učinka tega zdravila ne pričakujemo tako kmalu kot pri adrenalinu. Zaradi tega se moramo pripraviti na mehansko zagotovitev dihalne poti s intubacijo, konikotomijo ali traheotomijo. V nedavno objavljeni randomizirani raziskavi so vključili 27 bolnikov z akutno epizodo angioedema zaradi ACEi.<sup>7</sup> Bolnikom, ki so dobili zaviralec bradikinininskih receptorjev, je angioedem izzvenel v povprečju v 8 urah, če pa so dobili antihistaminik in glukokortikoid, pa je do umiritve simptomov trajalo preko 27 ur. Trije od 14 pacientov v skupini zdravljeni z antihistaminikom in glukokortikoidom so zaradi grozeče zadušitve potrebovali dodatno intervencijo. Dva sta se izboljšala, ko sta dobila ikatiband, tretjega pa je bilo potrebno traheotomirati.

Bolniki z znanim HAE so v Sloveniji opremljeni z enim odmerkom zdravila za zdravljenje akutne epizode HAE. Uporabimo lahko iz plazme dobljeni C1inak (Berinert), rekombinantni C1inak (Ruconest) ali zaviralec bradikinininskih receptorjev (Firazyr).

Uporabimo jih vedno pri prvih znakih otekanja v predel grla, ker zdravila potrebujejo najmanj 30 minut, včasih pa tudi več za začetek delovanja. Bolniki imajo navodilo, da Firazyr uporabijo sami takoj, ko začutijo simptome v grlu in obiščejo najbližjo enoto nujne medicinske pomoči. Vsi bolniki so tudi opremljeni z navodili za ekipo nujne medicinske pomoči. Ker je

bolezen zelo redka je namreč precej verjetno, da se zdravstveni delavci še nikoli niso srečali s podobno situacijo. Priloga 1 Pri simptomih v grlu ter kadar je otekanje prisotno v predelu ustne votline, obraza in vratu, svetujemo, da ekipa nujne medicinske pomoči bolnika odpelje v ustanovo, kjer so zdravniki večji urgentne traheotomije. Specifično zdravljenje se uporabi vedno tudi kadar gre za otekanje v predelu obraza in vratu. V primeru, da se simptomi na področju ustne votline, grla, obraza ali vratu po prvi aplikaciji specifičnega zdravila stopnjujejo, je potrebno ponoviti aplikacijo zdravila po 30 minutah. Če se simptomi po 60 minutah ne začnejo zmanjševati je potrebno ponoviti aplikacijo zdravila. Če je bolnik kot prvo zdravilo dobil Firazyr, lahko dobi naslednji odmerek šele po 6 urah, zato naj v primeru stopnjevanja simptomov bolnik dobi dodaten ekvivalenten odmerek Ruconesta ali Berinerta. Kadar specifičnih zdravil nimamo, se lahko uporabi sveža zmrznjena plazma, ki pa v izjemno redkih primerih povzroči paradokсно poslabšanje simptomatike. Uporabi se lahko tudi traneksemična kislina (Ciklokapron). Pri otekanju v ostale dele telesa, se uporablja le simptomatsko zdravljenje (analgetiki). Pri hudih abdominalnih epizodah, sploh če se pogosto ponavljajo je smiselno ravno tako uporabiti specifična zdravila.

**Tabela 2.** Odmerki zdravil za zdravljenje akutne epizode HAE.

Učinkovina / Zdravilo	ZAČETNI odmerek	POLNI ODMEREK	Maks. dnevni odmerek
Konestat alfa/ Ruconest®	2100 enot i.v.	4200 enot i.v.	8400 enot
Ikatibant /Firazyr®	30 mg s.c.	30 mg s.c.	90 mg
Humani inhibitor C1 esteraze/ Berinert®	500 enot i.v. (do 100 kg TT) 1000 enot i.v. (nad 100 kg TT)	1000 enot i.v. (do 50 kg TT) 1500 enot i.v. (do 100 kg TT) 2000 enot i.v. (nad 100 kg TT)	Ni podatkov
Sveže zmrznjena plazma	2 enoti i.v.	Ponovitev vsake 2 do 4 ure, do kliničnega izboljšanja	

Zelo redek je spontani idiopatski izolirani angioedem zaradi kopičenja bradikinin, ki lahko povzroča tudi otekanje v predelu grla. Opisujejo, da pri teh bolnikih koristi traneksemična (Ciklokapron), ki se je uporabljal tudi za zdravljenje akutnih epizod pri HAE, dokler niso bila na voljo specifična zdravila. Glede na mehanizem delovanja je pričakovati, da bi koristil tudi icatiband, vendar do sedaj na tem področju ni raziskav, so pa posamezna poročila.<sup>9</sup>

### **Preprečevanje angioedema in dolgoročno zdravljenje**

Pri preprečevanju anafilaksije je pomembno izogibanje sprožilcem in pravočasna uporaba adrenalina v primeru ponovitve simptomov. Osnova izogibanja je alergološka diagnostika na podlagi katere lahko podamo ustrezen nasvet. Pri alergiji za hrano je pomembna vključiti tudi dietetika. Vsi bolniki, ki so kdaj utrpeli anafilaksijo morajo biti opremljeni z adrenalinom v samoinjektorju in poučeni o pravilni uporabi. Recept in pouk je potrebno obnoviti enkrat letno.<sup>10</sup>

Za zdravljenje spontane koprivnice z angioedemom se uporablja antihistaminike per os. Pogosto odmerjanje 1 tableta dnevno ne zadošča za umiritev simptomov, odmerek je smiselno v teh primerih povišati na 4 tablete dnevno.<sup>2</sup> Za bolnike, ki imajo kljub temu vsakodnevne moteče simptome imamo v zadnjem času na voljo omalizumab, ki je učinkovit skoraj pri vseh bolnikih. Pri fizikalni koprivnici je pomembno izogibanje sprožilcem, antihistaminiki so pogosto manj učinkoviti kot pri spontani koprivnici. Omalizumab za fizikalno izzvano koprivnico še nima indikacije.

Pri HAE se uporablja kratkoročna profilaksa pred načrtovanimi posegi v ustni votlini ali pred intubacijo. Na voljo sta dve možnosti: anabolni steroidi (danazol) ali traneksemična kislina (Ciklokapron). V Sloveniji imamo največ izkušenj z danazolom, priporoča se 5 dnevna terapija z odmerkom 3 x 200 mg pred posegom in 2 dni po posegu. Pri urgentnih posegih j smiselno 60 minut pred začetkom posega aplicirati iz plazme pridobljeni C1inak (Berinert). V kolikor Berinert ni na voljo, se lahko uporabi tudi druga zdravila za zdravljenje akutne epizode. Za dolgoročno profilakso največ uporabljamo danazol, začnemo z odmerkom 200 mg dnevno in ga prilagodimo glede na klinični učinek. Pri zdravljenju z danazolom je



potrebno redno spremljanje bolnikov zaradi možnih stranskih učinkov. Najbolj resen stranski učinek je pojav jeternih adenomov, pa tudi hepatocelularnega karcinoma. V nekaterih državah za dolgoročno profilakso uporabljajo tudi ciklokapron. Pri izoliranem angioedemu, ki se ne odziva na zdravljenje z antihistaminikom je pri motečih simptomih smiselno poskusiti še s preventivo s ciklokapronom.<sup>1</sup>

### **Drugi vzroki akutne oteklina v žrelu**

Poleg angioedema je nenadno nastala oteklina najpogosteje posledica vnetnih dogajanj v žrelu in grlu. Nenadno lahko nastane tudi v primerih poškodbe obraza ali grla in pikih žuželk v ustno votlino. Obsežna akutno nastala oteklina lahko v kratkem času povzroči dihalno stisko, ki bolnika resno ogroža.

Akutno vnetje v žrelu lahko povzroči tudi oteklino uvule. Rahlo vezivno tkivo v uvuli lahko ob vnetnem dogajanju v žrelu hitro oteče. Dihalna stiska se ob oteklini uvule praviloma ne razvije, vendar so zaradi hitrega nastanka oteklina bolniki pogosto prestrašeni. Poleg sistemskih znakov vnetja, stanje lahko spremlja še bolečina in občutek tujka v žrelu.

Peritonzilarni absces je najpogostejši absces v področju žrela in tako pogost vzrok oteklina, ki običajno nastane v nekaj urah. Peritonzilarni absces nastane zaradi širjenja bakterijskega vnetja iz nebnic v peritonzilarni prostor ali zaradi vnetja male žleze slinavke (Webrove žleze) v nebnični loži. Bolniki so običajno prizadeti zaradi bolečine in sistemskih znakov vnetja. Bolezen spremljajo tudi značilno spremenjen glas in težave pri požiranju. Ob pregledu je nad nebnico videti temno rdečo, močno bolečo oteklino sprednjega nebnega loka.

Epiglotitis je vnetje poklopca, ki bolnika zaradi grozeče dihalne stiske resno ogroža. V večini primerov ga povzroča *Haemophilus influenzae* tip b. Po uvedba cepljenja otrok proti bakteriji *Haemophilus influenzae* tip b se je incidenca epiglotitisa pri otrocih znižala. Danes večinoma zbolijo odrasli. Bolezen se razvije hitro - v nekaj urah. Bolnik ima običajno povišano temperaturo in bolečine v žrelu, ki se stopnjujejo pri požiranju. Glas je spremenjen. Oteklina poklopca povzroči obstrukcijo dihalnih poti in s tem dihalno stisko z dispneo in inspiratornim stridorjem.

Širjenje bakterijskega vnetja med listi globoke vratne fascije lahko pripelje do razvoja abscesov med prostori, ki jih obdaja globoka vratna fascija. Najpogosteje se razvije parafaringealni, redkeje pa retrofaringealni absces. Najpogostejši povzročitelji so streptokoki, stafilokoki in anaerobne bakterije. Splošno stanje bolnika je resno. Pri parafaringealnem abscesu sta oteklina in rdečina vidni že pred in pod mišico obračalko. Klinična slika je podobna drugim vnetjem v žrelu. Bolnik ima poleg sistemskih znakov vnetja tudi bolečine, ki se stopnjujejo ob požiranju. Oteklina v žrelu in grlu lahko povzroči tudi obstrukcijo dihalnih poti in s tem dihalno stisko.

Flegmona in absces ustnega dna (Ludwigova angina) je vnetje podčeljustnega in podjezičnega prostora. Večinoma so vzrok kronične vnetne spremembe na kočnikih. Značilni sta oteklina in rdečina pod brado. Bolnik je prizadet zaradi bolečine in sistemskih znakov vnetja. Vnetje zajame tudi mišice jezika, zaradi česar pride do oteklina jezika, kar lahko resno ogrozi dihalno pot.

Obsežnost diagnostične obravnave pri bolniku z akutno oteklino je odvisna predvsem od resnosti klinične slike. Akutno nastala oteklina v zgornjih dihalih lahko povzroči različno stopnjo obstrukcije dihal. Glavni znak dihalne stiske zaradi akutno nastale oteklina v žrelu je inspiratorni stridor, ki ga spremljajo tudi hripavost, značilno spremenjen glas, slinjenje, povečana aktivnost pomožnih dihalnih mišic in nemir. Poleg nenadno nastale oteklina zaradi vnetnih procesov je potrebno pomisliti tudi na druge vzroke, ki lahko pripeljejo do dihalne stiske kot so tujki, tumorji, nevrogene okvare gibljivosti glasilk. V primerih, ko se razvije dihalna stiska je časa za obravnavo in poglobljeno diagnostiko malo. Cilj vseh prizadevanj je v prvi vrsti doseči prehodnost dihalnih poti.

Zdravljenje je lahko medikamentozno. Akutna bakterijska vnetja zdravimo z antibiotiki, oteklino poskušamo zmanjšati predvsem s kortikosteroidi v visokih dozah. Kljub medikamentoznemu zdravljenju dihalna stiska zaradi akutno nastale oteklina lahko napreduje. V teh primerih dihalno pot premostimo z intubacijo, konikotomijo ali traheotomijo.

Poskus intubacije predvsem pri bolnikih z epiglottitisom lahko še poslabša dihalno stisko in povzroči popolno zaporo dihalnih poti. V primerih, ko bolnika ne uspemo predihovati in intubirati, je potrebno dihalno pot zagotoviti s traheotomijo ali konikotomijo. Zdravnik, ki ni več traheotomije, naj se odloči za konikotomijo.

Konikotomijo lahko naredimo v lokalni anesteziji ali v časovni stiski brez lokalnega anestetika. Za uspešno konikotomijo je potrebno bolnika namestiti v pravilen položaj - na hrbtu s podloženimi rameni. Otipljemo prostor med tiroidnim in krikoidnim hrustancem in po rezu kože naredimo prečni rez v krikotiroidno membrano, da dosežemo svetlino grla. V odprtino nato vstavimo tubus. Poseg lahko naredimo s posebnimi konikotomijski seti.

### Reference:

1. Zingale, L. C. *et al.* Angioedema without urticaria: A large clinical survey. *Cmaj* **175**, 1065–1070 (2006).
2. Zuberbier, T. *et al.* The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* **69**, 868–87 (2014).
3. Zuberbier, T., Balke, M., Worm, M., Edenharter, G. & Maurer, M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin. Exp. Dermatol.* **35**, 869–73 (2010).
4. Lieberman, P. *et al.* The diagnosis and management of anaphylaxis: An updated practice parameter. *J. Allergy Clin. Immunol.* **115**, 483–523 (2005).
5. Muraro, A. *et al.* Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* (2014).
6. Soo Hoo, G. W., Lin, H. K., Junaid, I. & Klaustermeier, W. B. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor angioedema requiring admission to an intensive care unit. *Am. J. Med.* (2015).
7. Bas, M. *et al.* A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema. *N Engl J Med* E-pub ahead of print (2015).
8. Serrano, C. *et al.* Oestrogen-dependent hereditary angio-oedema with normal C1 inhibitor: Description of six new cases and review of pathogenic mechanisms and treatment. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* **63**, 735–741 (2008).
9. Del Corso, I. *et al.* Treatment of idiopathic nonhistaminergic angioedema with bradykinin B2 receptor antagonist icatibant. *Ann. Allergy, Asthma Immunol.* **108**, 460–461 (2012).
10. Dogovor o obravnavi anafilaksije. (2015).
11. Westerhuis B, Bietz MG, Lindemann J. Acute epiglottitis in adults: an under-recognized and life-threatening condition. *S D Med.* **66**, 309-11 (2013).
12. Niven AS, Doerschug KC. Techniques for the difficult airway. *Curr Opin Crit Care.* **19**, 9-15. (2013).
13. Podboj J, Gros A, Jenko K, Grošelj A, Jurca T. Okužbe v otorinolaringološkem in cervikofacialnem področju, ki potrebujejo kirurško zdravljenje. In: Beović B, Strle F, Čížman M, eds. Okužbe, ki potrebujejo kirurško zdravljenje- Infektološki simpozij 2007; Ljubljana, Slovenija (2007).
14. Aničin A. Akutna dihalna stiska. In: Hočevar Boltežar I, Battelino S, eds. Bolezni ušes, nosu, žrela in grla v ambulantni družinskega zdravnika: seminar; Medicinska fakulteta Ljubljana, 23.- 24. 11. in 30.11.-1.12.2007: zbornik predavanj; Ljubljana, Slovenija.

## Priloga 1

### Priporočila za obravnavo bolnika s HAE ob akutni epizodi z otekanjem

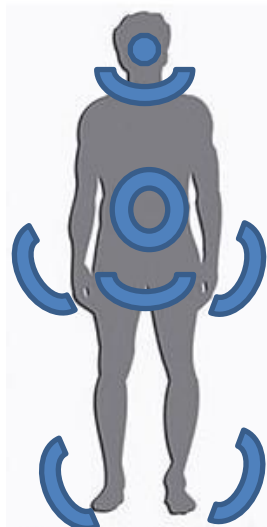
#### Splošno

Hereditarni angioedem (HAE) je redka bolezen, ki jo povzroči pomanjkanje (ali zmanjšana aktivnost) inhibitorja C1 esteraze. Zanj so značilne ponavljajoče epizode angioedema, ki prizadene predvsem zgornje dihalne poti, steno črevesja ali kožo.

Pri bolnikih z diagnozo HAE je potrebno **oceniti mesto in resnost simptomov** in glede na to oceno aplicirati **SPECIFIČNO TERAPIJO** za zdravljenje akutnih epizod (glej spodaj). [1, 2]

Bolniki **S SIMPTOMI NA PODROČJU GRILA** potrebujejo **TAKOJŠNJO OCENO PREHODNOSTI DIHALNIH POTI**. Bolniki **V RESPIRACIJSKI INSUFICIENCI ALI STRIDORJEM** bodo morda potrebovali intubacijo ali krikotomijo, ker zdravila potrebujejo od 30 do 60 minut do začetka delovanja.

Bolnika je s simptomi na področju grla z reševalnim vozilom in v spremstvu zdravnika peljemo v ustanovo, kjer je možna urgentna traheotomija. V urgentni situaciji se lahko izvede konikotomija.



**OTEKANJE GRILA, JEZIKA: TAKOJ aplikacija POLNEGA odmerka katerega koli zdravila za akutno fazo (Firazyr, Ruconest, Berinert)**

**OTEKANJE OBRAZA, VRATU: TAKOJ aplikacija ZAČETNEGA odmerka katerega koli zdravila za akutno fazo (Firazyr, Ruconest, Berinert)**

**OTEKANJE V TREBUŠNI VOTLINI: takoj aplikacija PODPORNE TERAPIJE.** Če se stanje ne izboljša, je potrebna aplikacija **ZAČETNEGA odmerka katerega koli zdravila za akutno fazo.**

**OTEKANJE KOŽE (periferni edemi, roke, stopala): ob perifernem otekanju apliciramo PODPORNO TERAPIJO..**

**Adrenalin, glukokortikoidi in antihistaminiki pri akutnih epizodah HAE niso učinkoviti.**

#### SPECIFIČNA TERAPIJA ZA ZDRAVLJENE AKUTNIH EPIZOD HAE

Zdravila za zdravljenje akutnih epizod HAE direktno med seboj niso bila primerjana. Po učinkovitosti glede na placebo so med seboj primerljiva [2], zato odločitev o izbiri temelji na dostopnosti. Zdravila akutne faze v izrednih primerih lahko nadomesti sveže zmrznjena plazma.

**Bolnikih z znano diagnozo HAE imajo pri sebi običajno ZAČETNI ODMEREK ENEGA OD ZDRAVIL PRVE LINIJE (Firazyr, Ruconest ali Berinert). DODATNI ODMERKI zdravila Ruconest so na voljo :**

Bolnišnica	Št. odm.	Lokacija v bolnišnici	Kontaktne številke
UK Golnik	5	Sprejemna ambulanta	04 25 69 121
UKC Ljubljana	2	Centralna lekarna	01 522 35 69(oficina), 031 690 423 (dež. farm.)
UKC Maribor	2	? Urgenca derma	
SB Celje	1	Ambul. IPP - Urgentni center	03 423 35 68
SB Nova Gorica	1	urgenca	
SB Novo mesto	1	Urgentna intern. ambulanta	07 39 16 502
SB Izola	2	Urgentna amb.	05 6606 392, 05 6606 395

Učinkovina / Zdravilo	ZAČETNI odmerek	POLNI ODMEREK	Maks. dnevni odmerek
Konestat alfa/ Ruconest®	2100 enot i.v.	4200 enot i.v.	8400 enot
Ikatibant /Firazyr®	30 mg s.c.	30 mg s.c.	90 mg
Humani inhibitor C1 esteraze/ Berinert®	500 enot i.v. (do 100 kg TT) 1000 enot i.v. (nad 100 kg TT)	1000 enot i.v.. (do 50 kg TT) 1500 enot i.v. (do 100 kg TT) 2000 enot i.v. (nad 100 kg TT)	Ni podatkov
Sveže zmrznjena plazma	2 enoti i.v.	Ponovitev vsake 2 do 4 ure, do kliničnega izboljšanja	

### UKREPANJE OB SIMPTOMIH OTEKANJA [3]

APLIKACIJA ZDRAVIL AKUTNE FAZE IN PODPORNE TERAPIJE
<b>OTEKANJE V GRLO ALI JEZIK: TAKOJ APLICIRAMO POLNI ODMEREK</b> enega od zdravil akutne faze. Odmerki so navedeni v tabeli, splošno pa velja: Firazyr 30 mg sc, Ruconest 50 enot/kg TT (maks. 4200 enot ), Berinert 20 enot/ kg TT
<b>OTEKANJE V OBRAZ, VRAT IN HUJŠA OTEKANJA V TREBUŠNI VOTLINI: TAKOJ APLICIRAMO ZAČETNI ODMEREK</b> enega od zdravil akutne faze (tabela na 1.strani). Bolniku apliciramo vedno tudi ustrezno <b>PODPORNO TERAPIJO</b> . Če bolnik zateka v <b>OSTALA PODROČJA KOŽE</b> (stopala, roke,...) zadošča za začetek le <b>PODPORNA TERAPIJA IN OPAZOVANJE</b> .
STOPNJEVANJE in VZTRAJANJE SIMPTOMOV
V primeru, da se simptomi na področju <b>USTNE VOTLINE, GRLO, OBRAZA ALI VRATU</b> po aplikaciji zdravila (Berinert, Ruconest, Firazyr) <b>STOPNJUJEJO</b> , je potrebno ponoviti aplikacijo zdravila po 30 minutah. Če se simptomi po 60 minutah ne začnejo zmanjševati je potrebno ponoviti aplikacijo zdravila. Ob stopnjevanju simptomov v področju <b>TREBUŠNE VOTLINE</b> kljub podporni terapiji, aplicirajte <b>ZAČETNI ODMEREK</b> zdravil. Če je bolnik kot prvo zdravilo dobil Firazyr, lahko dobi naslednji odmerek šele po 6 urah, zato v primeru stopnjevanja simptomov bolnik dobi dodaten ekvivalenten odmerek Ruconesta ali Berinerta. Če potrebujete posvet, lahko pokličete dežurnega zdravnika Klinike Golnik (04 25 69 121).
POROČANJE O OBRAVNAVI BOLNIKA Z AKUTNO EPIZODO HAE
Izpolnite obrazec glede prodromalnih znakov, lokacije in stopnje simptomov, ter ocenite, kako hitro je prišlo do zmanjševanja simptomatike.

### PODPORNO ZDRAVLJENJE

REHIDRACIJA (GIT epizode)
Intravenska aplikacija 0,9 % raztopine NaCl
BOLEČINA ZARADI EDEMOV
Diklofenak (Naklofen, Olfen,...) 100 mg p.o. ali 75 mg i.v.v (v primeru bruhanja)
Tramadol (Tramal, Tadol,...) 50 mg p.o. ali i.v. vsake 4 – 6 ur po potrebi (maksimalno 300 mg 5 dni)
KRČI V GIT (GIT epizode)
Butilskopolamin (Buscopan) 10 mg p.o. vsake 2-3 ure po potrebi
SLABOST, BRUHANJE (GIT epizode)
Metoklopramid (Reglan) 10 mg i.v. ali i.m. vsake 2 do 3 ure

### PREVENTIVA OB NAČRTOVANIH IN URGENTNIH POSEGIH [1]

Priprava na poseg je individualna glede na velikost posega in dosedanje bolnikove reakcije. **NAČRTOVANI MANJŠI POSEGI** v ustni votlini (npr. čiščenje zobnega kamna,

izdelava zalivk) lahko potekajo brez profilakse, če jih je bolnik v preteklosti že dobro prenesel. Pri **NAČRTOVANIH VEČJIH POSEGIH** v ustni votlini **ali INTUBACIJI je vedno potrebna preventivna terapija**. V primeru **URGENTNEGA POSEGA** je potrebno aplicirati zdravila akutne faze (Berinert, Ruconest) pred posegom.

**NAČRTOVANI POSEGI-** priprava na poseg

Danazol 2,5-10 mg /kg/dan (maks.600 mg p.o. dnevno) od 5 dni pred posegom in nato še 2 do 5 dni po posegu.

**URGENTNI POSEGI-**priprava na poseg

Ruconest ali Berinert od 60 minut do največ 6 ur pred začetkom posega v začetnem odmerku.

**V vsakem primeru morajo biti na voljo še dodatni odmerki zdravil za zdravljenje akutnih epizod HAE.** Prosimo, da se pred posegom posvetujete z lečečim specialistom **(04 25 69 208)**. Skupaj boste prilagodili preventivno terapijo in se dodatno preskrbeli z zdravili.

2. Cicardi, M., et al., *Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group*. Allergy, 2012. **67**(2): p. 147-57.
3. Farkas, H., *Management of upper airway edema caused by hereditary angioedema*. Allergy Asthma Clin Immunol, 2010. **6**(1): p. 19.

# IMUNOFENOTIPIZACIJA KRONIČNEGA POLIPOZNEGA IN NEPOLIPOZNEGA RINOSINUZITISA S PRETOČNO CITOMETRIJO

Tanja Soklič Košak 1, Mira Šilar 2, Izidor Kern 2, Irena Hočevnar Boltežar 1, Peter Korošec 2  
1 Klinika za ORL in CFK, UKC Ljubljana  
2 Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

## UVOD

Kronični rinosinuzitis (KRS) je kronično vnetje sluznice nosu in obnosnih votlin, ki traja več kot 12 tednov z občasnimi poslabšanji. Ocenjena prevalenca v evropski populaciji starosti 15-75 let je 10.9% (1). V skladu z European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012 (EPOS 2012) KRS razdelimo na polipozni KRS (CRSwNP, Chronic Rhinosinusitis with nasal polyps) z obojestranskimi polipi v srednjih nosnih hodnikih in nepolipozni KRS (CRSsNP, Chronic Rhinosinusitis without nasal polyps) z obojestransko prisotnim edemom sluznice v srednjih nosnih hodnikih. Pri KRS je značilna infiltracija sluznice z vnetnimi celicami, remodeliranje s submukoznim edemom, hiperplazijo epitelija in žlez, zadebeljeno bazalno membrano, ploščatocelično metaplazijo in fokalno fibrozo. Več dosedanjih raziskav je ugotovilo, da je tkivna eozinofilija negativen napovedni dejavnik za potek bolezni (2). V smernicah EPOS 2012 je priporočeno zdravljenje tako polipoznega kot nepolipoznega KRS z nosnimi glukokortikoidi v obliki pršil ali kapljic, ob poslabšanju sistemski antibiotik ali sistemski peroralni glukokortikoid; ob nezadovoljivem uspehu medikamentoznega zdravljenja je priporočeno kirurško zdravljenje (funkcionalna endoskopska sinusna kirurgija) ali za bolnike brez alergije dolgotrajno, 12-tedensko antibiotično zdravljenje z makrolidnim antibiotikom - tudi zaradi možnega imunomodulatornega učinka (2). Kar okrog 20% bolnikov ima kljub ustreznemu medikamentoznemu in kirurškemu zdravljenju težko obvladljiv KRS s pogostimi akutnimi poslabšanji in stalnimi motečimi simptomi, ki jih opredelijo na vizualni analogni skali (VAS) več kot 5 (3). Naša raziskava - imunofenotipizacija je imela namen identificirati podtippe tkivnih limfocitov, ki sodelujejo pri polipoznem in nepolipoznem rinosinuzitisu in ki so odgovorni za težko obvladljiv KRS.

## METODE

Vključili smo 31 novodiagnosticiranih bolnikov s KRS, ki še nikoli niso prejeli nosnih ali sistemskih kortikosteroidov (18 CRSwNP in 13 CRSsNP); diagnozo smo postavili na podlagi simptomov, endoskopije nosu in CT obnosnih votlin. Biopstat sluznice iz srednjega nosnega hodnika (košček polipa ali sluznica procesus uncinatusa) smo analizirali histopatološko in s pretočno citometrijo. Bolnike smo nato zdravili medikamentozno in v primeru nezadovoljivega stanja kirurško. Povprečno spremljanje bolnikov je bilo  $15,8 \pm 4,6$  mesecev od biopsije. Bolniki s perzistentnimi simptomi na VAS  $\geq 5$  in endoskopskimi znaki so bili uvrščeni v skupino težko obvladljivega KRS.

## REZULTATI

Med 18 CRSwNP bolnikov jih je imelo 5 težko obvladljivi KRS, med 13 CRSsNP bolniki pa tudi 5 težko obvladljiv KRS. Eozinofilno infiltracijo sluznice  $>5/HPF$  je imelo 89% CRSwNP in 38% CRSsNP. Vsi bolniki z težko obvladljivim CRSwNP so imeli tkivno eozinofilijo, vendar ni bilo značilne razlike med težko obvladljivim in urejenim CRSwNP.

Pri CRSwNP smo našli značilno več CD4<sup>+</sup> Th limfocitov kot pri CRSsNP, pri CRSsNP pa značilno več CD8<sup>+</sup> citotoksičnih Tc limfocitov kot pri CRSwNP. Pri CRSwNP so med Th limfociti prevladovali Th1 CXCR3<sup>+</sup> in Th17 CCR6<sup>+</sup>; Th1 celic je bilo značilno več pri CRSwNP kot pri CRSsNP, v številu Th2 pa ni bilo razlik. Pri obeh skupinah so bile CD4<sup>+</sup> celice v večini aktivirane (CD69<sup>+</sup> in HLA-DR<sup>+</sup>) in le v manjšini regulatorne Treg (CD25<sup>+</sup>), je pa bilo pri CRSwNP značilno več CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Treg. Med CD8<sup>+</sup> celicami so v obeh skupinah značilno prevladovale aktivirane (CD69<sup>+</sup> in HLA-DR<sup>+</sup>), CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>CD27<sup>-</sup> efektorske Tc celice nad CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup> centralnimi spominskimi in CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>CD27<sup>+</sup> efektorskimi spominskimi Tc.

Bolniki z urejenim polipoznim KRS (CRSwNP) so imeli značilno več Th17 celic kot tisti s težko obvladljivim CRSwNP; čeprav Th17 izločajo vnetne mediatorje (IL-17, IFN- $\gamma$ ,...), so očitno senzitivne na kortikosteroide, kot je bilo že tudi dokazano v in vitro raziskavi pri Sjögrenovem sindromu (4). Pomnožene Th17 celice so dokazali pri alergijskem rinitisu, astmi, KOPB in tudi v nosnih polipih pri cistični fibrozi (5). Pri bolnikih s težko obvladljivim CRSwNP je bilo značilno več CD3+CD4-CD8- dvojno negativnih (DN) T celic kot pri CRSsNP. Te celice do sedaj pri KRS še niso bile najdene; pri zdravih so prisotne v periferni krvi v majhnem številu, aktivirane lahko izločajo najrazličnejše vnetne mediatorje (IL-1, IL-17, IFN- $\gamma$ , IL-5 in IL-10), s katerimi privabljajo T limfocite in spodbujajo B limfocite k tvorbi protiteles. Močno so pomnožene pri nekaterih avtoimunskih boleznih (avtoimunski limfoproliferativni sindrom, primarni Sjögrenov sindrom, SLE)(6,7). Nastale naj bi z epigenetskim utišanjem CD8 (7), in vitro so bile odporne na kortikosteroide (4). Naši bolniki s težko obvladljivim CRSwNP so imeli značilno več aktiviranih (CCR6+) DN T celic kot bolniki z urejenim CRSwNP, kar kaže na sposobnost teh celic za izločanje IL-17.

Bolniki s težko obvladljivim nepolipoznim KRS (CRSsNP) so imeli značilno več Tc kot bolniki z urejenim CRSsNP. Bolniki z urejenim CRSsNP so imeli značilno več DN T celic kot tisti s težko obvladljivim CRSsNP; v tem primeru bi lahko bile to supresorske oz. regulatorne DN T celice, ki zavirajo citotoksičnost Tc celic, patogenih pri CRSsNP. Regulatorno oz. imunosupresivno vlogo DN T celic pri zaviranju Tc so že dokazali pri preprečevanju zavrnitve presajenega kostnega mozga, pri HIV+ in HBV+ bolnikih (8,9,10). V raziskavi na miših so dokazali tudi, da DN T celice in vivo inhibirajo nezrele in aktivirane dendritične celice (11), za katere vemo, da so pomembne posrednice med nespecifičnim in specifičnim imunskim odgovorom predvsem pri Th2 posredovanem vnetju (12).

## ZAKLJUČEK

Th17 celice so bile značilno pogostejše pri urejenem CRSwNP, zato so najverjetneje senzitivne na kortikosteroide. CD3+CD4-CD8- dvojno negativne T celice do sedaj še niso bile najdene v sluznici KRS. Pri težko obvladljivem CRSwNP so bile značilno pogostejše kot pri urejenem CRSwNP, zato bi lahko bile rezistentne na kortikosteroide. Pri težko obvladljivem CRSsNP smo našli značilno več CD8+ Tc celic kot pri urejenem CRSsNP. Pri urejenem CRSsNP smo našli značilno več DN T celic, ki so verjetno pri teh bolnikih regulatorne, suprimirajo citotoksičnost Tc ter z utišanjem CD8 zmanjšujejo število Tc. Žal pa še ne poznamo markerjev, s pomočjo katerih bi lahko med seboj ločili patogene in regulatorne DN T celice. Sprašujemo se tudi, ali je možna transformacija patogenih DN T celic v regulatorne. Vsekakor bodo DN T celice pri KRS področje nadaljnjih raziskav, morda tudi področje novih terapevtskih prijemov pri težko obvladljivem polipoznem KRS.

## LITERATURA

1. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C et al. Chronic rhinosinusitis in Europe-an underestimated disease. A GA<sup>2</sup>LEN study. *Allergy*. 2011 Sep;66(9):1216-23.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50:1-12.
3. Hellings PW, Fokkens WJ, Akdis C, Bachert C, Cingi C, Dietz de Loos D, et al. Uncontrolled allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: where do we stand today? *Allergy*. 2013;68:1-7.
4. Alunno A, Bistoni O, Bartoloni E, Caterbi S, Bigerna B, Tabarrini A, Mannucci R, Falini B, Gerli R. IL-17-producing CD4-CD8- T cells are expanded in the peripheral blood, infiltrate salivary glands and are resistant to corticosteroids in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2013;72:286-92.
5. Derycke L, Eyerich S, Van Crombruggen K, Pérez-Novo C, Holtappels G, Deruyck N, Gevaert P, Bachert C. Mixed T helper cell signatures in chronic rhinosinusitis with and without polyps. *PLoS One* 2014 9(6):e97581.
6. Crispin JC, Tsokos GC. Human TCR-alpha beta+ CD4- CD8- T cells can derive from CD8+ T cells and display an inflammatory effector phenotype. *J Immunol*. 2009 Oct 1;183(7):4675-81.
7. Hedrich CM, Rauen T, Crispin JC, Koga T, Ioannidis C, Zajdel M, Kytтары VC, Tsokos GC. cAMP-responsive element modulator  $\alpha$  (CREM $\alpha$ ) trans-represses the transmembrane glycoprotein CD8 and contributes to the generation of CD3+CD4-CD8- T cells in health and disease. *J Biol Chem*. 2013 Nov 1;288(44):31880-7.
8. Voelkl S, Gary R, Mackensen A. Characterization of the immunoregulatory function of human TCR- $\alpha\beta$ + CD4- CD8- double-negative T cells. *Eur J Immunol* 2011;41:739-48.
9. Petitjean G, Chevalier MF, Tibaoui F, Didier C, Manea ME, Liovat AS, et al. Level of double negative T cells, which produce TGF- $\beta$  and IL-10, predicts CD8 T-cell activation in primary HIV-1 infection. *AIDS*. 2012 Jan 14;26(2):139-48.
10. Lai Q, Ma S, Ge J, Huang Z, Huang X, Jiang X et al. TCR $\gamma\delta$ (+)CD4(-)CD8(-) T cells suppress the CD8(+) T-cell response to hepatitis B virus peptides, and are associated with viral control in chronic hepatitis B. *PLoS One*. 2014 14;9:e88475.

11. Gao JF, McIntyre MS, Juvet SC, Diao J, Li X, Vanama RB, Mak TW, Cattral MS, Zhang L. Regulation of antigen-expressing dendritic cells by double negative regulatory T cells. *Eur J Immunol*. 2011 Sep;41(9):2699-708.
12. Bachert C, Pawankar R, Zhang L, Bunnag C, Fokkens WJ, Hamilos DLet all. ICON: chronic rhinosinusitis. *World Allergy Organ J* 2014 27;7:25. doi: 10.1186/1939-4551-7-25. eCollection 2014.



## Alergija za lokalne anestetike in antibiotike (praktično odločanje)

Peter Kopač, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

### Uvod

Neželeni stranski učinki zdravil so pogost problem. Pojavijo se pri 10-20 % hospitaliziranih pacientov in pri 7 % splošne populacije. Pacienti jih pogosto pripisujejo preobčutljivosti za zdravila, čeprav gre v 80-90 % za pričakovane stranske učinke zdravil zaradi njihovih farmakoloških ali toksičnih učinkov (npr diareja po antibiotikih, gastritis po NSAID, tahikardija po agonistih adrenergičnih receptorjev...). Približno pri 10 % pacientov pa gre za pravo z imunskim mehanizmom posredovano preobčutljivost. Ta se v 90 % kaže predvsem s kožno simptomatiko. Najpogostejša zdravila ki povzročajo alergijske reakcije so penicilinski antibiotiki, NSAID, mišični relaksansi, NSAID. Ljudje pogosto menijo da so nagnjeni k alergiji (npr če imajo alergijski rinitis in oralni alergijski sindrom) kar pa ni rizični faktor za pojav alergije za zdravila. Prav tako lahko pacienti ki imajo dokazano alergijo za določeno zdravilo uživajo ostala kemično nesorodna zdravila.

Rizični faktorji za pojav alergije za zdravila so epikutana aplikacija, odmerek in trajanje zdravljenja, ženski spol ter imunski status ob aplikaciji zdravila. Pri pacientih z več anafilaktičnimi reakcijami po pikih žuželk, hrani in zdravilih je treba izključiti sistemsko mastocitozo. Neurejena astma lahko poslabša težo takojšnje reakcije.

Reakcije po zdravilih delimo glede na klinično sliko na takojšnje (se pojavijo v roku 1h po aplikaciji zdravila) in kasne (več ur ali dni po aplikaciji zdravila).

Najresnejša takojšnja reakcija ob aplikaciji zdravila je anafilaksija (smrtnost 0,3%).

Anafilaksija je resna, življenje ogrožajoča, generalizirana preobčutljivostna reakcija, ki se razvije v minutah in katere del so simptomi in znaki prizadetosti (edem sluznice grla, bronhospazem) in kardiovaskularnega sistema (hipotenzija, sinkopa). Pri večini bolnikov so prisotne tudi spremembe na koži in sluznicah (srbež, urtikarija in angioedem) ter tahikardija. Med zdravili prevladujejo beta-laktamski antibiotiki, mišični relaksanti, nesteroidni antirevmatiki (NSAr),

Za anafilaksijo je značilno, da je prizadetih več organskih sistemov, predvsem dihala, obtočila in koža. Največkrat je bolnikova koža pordela, topla, posuta z urtikami, pogost je angioedem. Ponavadi je bolnik tahikarden. Življenje ogrožajoče manifestacije anafilaksije pa se pojavijo na dihalih ali obtočilih. Pri mlajših so večkrat usodne manifestacije s strani dihal, pri starejših pa s strani obtočil. Potrebno pa je opozoriti, da najtežje oblike anafilaksije potekajo brez kožne prizadetosti, bolnik pa je lahko bradikarden.

Anafilaksijo pa je potrebno razlikovati od alergijskih reakcij ki prizadenjejo samo kožo – generalizirana urtikarija in od drugih reakcij kot so vazovagalna sinkopa, panična reakcija, poslabšaneje astme, poslabšanje kronične urtikarije. (TABELA 1)

V pomoč pri razlikovanju anafilaksije od drugih reakcij je določitev serumske triptaze, ki se sprošča ob aktivaciji mastocitov. Kri je potrebno odvzeti v serumsko epruveto v času 15 min do 2 h po pričetku reakcije. Kri lahko počaka v hladilniku do naslednjega dne. Ob prepričljivi klinični sliki določitev triptaze seveda ni smiselna, v dvomljivih situacijah pa kasneje pomaga razjasniti etiologijo reakcije.

Znaki, ki napovedujejo težjo, življenje ogrožajoco anafilakticno reakcijo, so: hiter pojav generaliziranega pruritusa in urtikarije (nekaj minut po aplikaciji), izvenkožna prizadetost (rinokonjunktivitis, hripavost, dispneja, slabost, bruhanje), agitacija in občutek velikega strahu.

**Tabela 1:** diferencialna diagnoza anafilaksije

	<b>Krvni tlak</b>	<b>Pulz</b>	<b>Otalo</b>
<b>ANAFILAKSIJA</b>	<b>Hipotenzija</b>	<b>Tahikardija</b>	<b>Koža rdeča, topla, urtike, srbi</b>
Vazovagalna sinkopa	Hipotenzija	<b>Bradikardija</b>	<b>Koža bleđa, hladna, potna</b>
Panična epizoda	<b>Hipertenzija</b>	Tahikardija	-
Hiperventilacijski sindrom	<b>Hipertenzija</b>	Tahikardija	Dispneja
Akutna urtikarija	Normalen	Normalen	Urtike, srbež
Poslabšanje astme	Normalen/ povišan	Tahikardija	Ni urtik, koža topla, potna
Oralni alergijski sindrom	Normalen		Simptomi zgolj v ustih
Šok druge vrste	Hipotenzija	Tahikardija	-
Epilepsija	<b>Hipertenzija</b>	Tahikardija	Ni urtik

Kasne reakcije po zdravljenju nastopijo več kot 6 ur po zaužitju zdravila. Najpogostejša kasna reakcija je enostaven makulopapulozen izpuščaj ki se pojavi po nekaj dneh jemanja penicilinskih antibiotikov. Kasna reakcija je tudi kontaktni dermatitis po topičnem nanosu zdravila. Kasne reakcije potekajo po različnem mehanizmu od takojšnjih, tako da pacientki ki so imeli po zdravljenju kasen makulopapulozen izpuščaj niso nič bolj ogroženi za anafilaksijo kot splošna populacija. Redko so kasne reakcije življenje ogrožajoče.

### **ANTIBIOTIKI**

Incidenca alergija za antibiotike je močno precenjena. Letno je v našo alergološko enoto napoteno preko 300 pacientov s sumom na alergijo za antibiotike, ki pa jo potrdimo samo v 10%.

Antibiotiki so eni najpogostejših vzrokov anafilaksije. Pogostost ocenjujejo na 1-4 epizode na 10.000 aplikacij. Najpogosteje gre za sistemsko alergijsko reakcijo, ki prizadene pretežno kožo (urtikarija, angioedem), v 20% pa se lahko stopnjuje do anafilaksije. Vse takojšnje reakcije potekajo po istem mehanizmu, pri čemer pa ne moremo napovedati, ali bo morebitna naslednja reakcija potekala z enako ali težjo klinično sliko. Zato enako resno obravnavamo paciente tako z izoliranim pojavom urtikarije kot z anafilaktičnim šokom. Navzkrižna reaktivnost med penicilini in cefalosporini na nivoju IgE protiteles je visoka, -10 %. Zato lahko pacientu z dokazano takojšnjo alergijo za penicilin svetujemo le cefalosporin višje generacije, in to šele po hospitalno opravljenem provokacijskem testiranju. Alergija za zdravila takojšnjega tipa lahko po več letih izzveni.

Kasne preobčutljivostne reakcije po antibiotikih so bistveno pogostejše kot takojšnje. se v 90 % kažejo kot enostaven makulopapulozni izpuščaj, ki se lahko pojavi že drugi dan zdravljenja, najpogosteje pa med 8. in 11. dnevom zdravljenja. Intenzivni izpuščaj navadno vztraja 2–3 dni po ukinitvi zdravila, popolnoma pa izzveni šele v 1–2 tednih. Spremembe se najprej pojavijo na trupu in se kasneje simetrično razširijo na proksimalne dele okončin. Prisotne so eritematozne makule in papule. Pogosto spremembe srbitjo. Ob izzvenetju se lahko koža drobno lušči. Sam makulopapulozni izpuščaj spontano izzveni in ni življenje ogrožajoč. Razen izpuščaja pacienti ponavadi nimajo drugih simptomov, redko je prisotna blago povišana telesna temperatura.

Druge oblike kasnih reakcij so fleksorni eksantem (SDRIFE (symmetrical drug related intertriginous and flexural exanthem)) akutni generalizirani eksematozni pustulozi (AGEP) in

redke ampak življenje ogrožajoče Steven-Johnsonov sindrom (SJS) in toksična epidermalna nekroliza (TEN). Znaki, ki napovedujejo težjo, življenje ogrožajočo kasno reakcijo, so: povišana telesna temperatura, splošno slabo počutje, povečane bezgavke, boleča in pekoča koža, pojav pustul in bul, spremembe na sluznicah, edem obraza in drugih delov telesa, zlivajoče se spremembe na večji površini telesa, eozinofilija in prizadetost drugih organov (predvsem hepatopatija). . Alergija za zdravila kasnega tipa navadno ne izzveni.

Navzkrižna reaktivnost med samimi penicilini in med penicilini in cefalosporini na nivoju limfocitov je manjša kot 3 %. Zato lahko pacientu s pojavom enostavnega makulopapuloznega izpuščaja po penicilinu, brez znakov težjih reakcij, svetujemo cefalosporin.

Pri bolnikih, ki so imeli blažji makulopapulozni izpuščaj, ob naslednji izpostavitvi ne pričakujemo težje reakcije. Ker rutinsko predpisovanje dražjih širokospektralnih antibiotikov drugega izbora povzroča naraščajočo rezistenco mikroorganizmov, je treba pri vsakem pacientu natančno opredeliti vrsto in težo reakcije ter po potrebi izpeljati nadaljnjo alergološko diagnostiko.

### **LOKALNI ANESTETIKI**

Prave alergijske reakcije za LA so zelo redke. Letno opravimo v naši alergološki enoti testiranje pri približno 100 bolnikih. Testiranje redko dokaže preobčutljivostjo reakcijo, bolniku pa pomembno pomaga pri zmanjševanju oziroma odpravljanju psihosomatskih vplivov.

Od januarja 2008 do junija 2010 smo v Bolnišnici Golnik opravljali 233 testiranj preobčutljivosti za lokalne anestetike pri 187 bolnikih, pozitivno je bilo v 2 primerih (0,8%). Obe reakciji nista bili življenje ogrožajoči, pri prvi je šlo za eritem in angioedem obraza ter občutek dispneje, druga pa je potekala z občutkom pritiska v glavi in vročine v okončinah.

Lokalni anestetiki delimo po sestavi naaminske derivate (lidokain, mepivakaine, prilokaine, bupivakaine, ropivacaine) in estre benzojske kisline (kloroprokaine, prokaine, tetrakaine)..

Posegi kjer se uporabljajo lokalni anestetiki (ORL posegi, zobozdravstveni posegi...) so za pacienta lahko neprijetni in lahko pride do neželenih dogodkov med posegom. Pogosto so za sprožitev reakcije osumljeni lokalni anestetiki. Po podatkih iz literature je med vsemi neželenimi dogodki v lokalni anesteziji vzrok alergija za LA manj kot v 1%. Poročila so omejena na opise primerov. Več pravih alergijskih reakcij povzročajo esterski LA, amidski derivati so povzročitelji perioperativne anafilakse v 0.6%. Neželeni dogodki med posegom v lokalni anesteziji pa so pogosteje posledica vazovagalne reakcije, panične epizode, hiperventilacije (TABELA 1).

Opisani so tudi toksični učinki lokalnega anestetika, ki se je absorbiral v krvni obtok . Tipični simptomi so motnje govora ali vida, dezorientacija, omotičnost, letargija, lahko se pojavijo hipotenzija, bradikardija ali bradipneja.

Zaradi sistemske absorpcije adrenalina ki je primešan LA so opisani primeri lahko pride do reakcije. aktivacije simpatičnega živčnega sistema (bledica, tahikardija, palpitacije, občutek strahu)

Alergijske reakcije lahko povzročijo tudi konzervansi - sulfiti v LA – metilparaben, paraben, metabisulfiti. Možna je tudi kontaminacija z delci lateksa iz zapore na ampuli lokalnega anestetika

Bolj pogoste kot takojšnje reakcije pa so kasne reakcije - alergijski kontaktni dermatitis po aplikaciji LA. Klinično se kaže kot lokalno srbeče vnetje kože v času do 72 ur po aplikaciji LA. Lahko so prisotni tudi mehurji. Vnetje je omejeno samo na mesto aplikacije. Če ima bolnik kontaktno preobčutljivost za lokalni anestetik (kontaktni dermatitis s), se ni bati anafilaksije.

Pri bolnikih z alergijo za inhalacijske alergene, hrano ali analgetike se ni bati zapletov zaradi lokalnega anestetika. Alergološko testiranje bolnikov, ki še nikoli niso prejeli LA ali ki nikoli niso imeli neželjene reakcije ob lokalni anesteziji, strokovno ni utemeljeno.

### **RAZKUŽILA** (klorheksidin, jod)

Klorheksidin je sintetična spojina ki se na široko uporablja zaradi svojih bakteriostatičnih, baktericidnih in protiglivičnih lastnosti. Uporablja se pogosto tako ob medicinskih posegih kot tudi v vsakdanjem življenju. Uporablja se predvsem topično na kožo, poškodovano kožo, sluznice. Izjemoma lahko pride tudi neposredno v krvni obtok – ob vstavljanju centralnih venskih katetrov. Uporablja se v zobnih pastah, ustni vodi in razkužilih, v tekočini za shranjevanje korekcijskih leč, kontracepcijskih gelih. Tudi urinski katetri in intravenski katetri so lahko prekriti z klorheksidinom. Zaradi razširjene uporabe in topičnega nanosa senzibilizacija z klorheksidinom ni redka in je pomemben vzrok perioperativne anafilakse.

Občasno pacienti povedo da so »alergični za jod«, kar pa ne obstoja. Antiseptiki ki vsebujejo jod lahko povzročijo iritativno reakcijo. Opisani so redki primeri prave kasne preobčutljivosti - kontaktnega dermatitisa po antiseptikih ki vsebujejo jod, takojšnja preobčutljivost pa ni bila nikoli opisana. Jod v antiseptikih nima povezave z jodnimi kontrastnimi sredstvi ki se uporabljajo pri RTG slikanju.

### **LATEKS**

Lateks je pomemben vzrok perioperativne anafilakse. Alergija za lateks je pogostejša pri pacientih ki so bili izpostavljeni več posegom in zdravstvih delavcih. Beljakovine v lateksu so navzkrižno reaktivne z beljakovinami v kiviju, banani, avokadu in kostanju, tako da so ljudje z alergijo za to vrsto hrane prav tako bolj ogroženi.

Pogostejša kot takojšnje reakcije pa so kasne reakcije – alergijski kontaktni dermatitis ki se pojavlja predvsem pri zdravstvenih delavcih.

### **PRAKTIČNI NAPOTKI**

- Ločiti je potrebno med takojšnjimi in kasnimi reakcijami in takoj prepoznati in zdraviti anafilaksijo.
- Pri takojšnjih neželenih dogodkih, ki spominjajo na anafilaksijo, je za nadaljnjo diagnostiko koristen odvzem serumske triptaze
- Najpogostejša oblika alergije za penicilinske antibiotike je enostaven kasen makulopapulozen izpuščaj, v tem primeru lahko predpišemo cefalosporin. Če pacient navaja takojšnjo reakcijo po penicilinskem antibiotiku, lahko predpišemo drug ne-beta laktamski antibiotik.
- Ker rutinsko predpisovanje dražjih širokospektralnih antibiotikov drugega izbora povzroča naraščajočo rezistenco mikroorganizmov, je treba pri vsakem pacientu z anamnezo alergije za antibiotike natančno opredeliti vrsto in težo reakcije ter po potrebi izpeljati nadaljnjo alergološko diagnostiko.
- Anafilaksija po lokalnem anestetiku je izredno redka, pogostejši vzroki za anafilaksijo med lokalno anestezijo so lateks, klorheksidin, antibiotiki, analgetiki.
- Pacienti z alergijo za inhalacijske alergene, hrano ali analgetike niso bolj ogroženi za pojav alergije za zdravila. Alergološko testiranje bolnikov, ki še nikoli niso prejeli LA ali ki nikoli niso imeli neželene reakcije ob lokalni anesteziji, strokovno ni utemeljeno.

### **Viri:**

1. Košnik M. et al: Dogovor o obravnavi anafilaksije, Golnik 2015.
2. Mertes et al: Perioperative anaphylaxis. Med Clin North Am 2010;94:761-89.
3. Pichler et al: Drug hypersensitivity reactions: pathomechanism and clinical symptoms. Med Clin North Am 2010;94:645-64.
4. Calogiuri GF et al: Chlorhexidine Hypersensitivity: A Critical and Updated Review, Review. J Allergy Ther 1013; 4:141 [http://omicsonline.org/chlorhexidine-hypersensitivity-a-critical-and-updated-review-2155-6121\\_1000141.php?aid=15433](http://omicsonline.org/chlorhexidine-hypersensitivity-a-critical-and-updated-review-2155-6121_1000141.php?aid=15433)
5. Košnik et al: Alergija pri zobozdravniku, Zbornik sestanka: Aktualne teme v alergologiji Ljubljana, Domus Medica 16. april 2011.
6. Kopač P: Anamneza preobčutljivosti za penicilin, Zbornik sestanka: Aktualne teme v alergologiji Ljubljana, Domus Medica 16. april 2011.

# KAKO ORGANIZIRATI ALERGOLOŠKO DIAGNOSTIKO ORL BOLEZNI

Mitja Košnik<sup>1</sup>, Peter Korošec<sup>1</sup>, Izidor Kern<sup>1</sup>, Klemen Jenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

<sup>2</sup>Klinika za ORL in CFK, UKC Ljubljana

## TESTI ALERGIJE PRI BOLEZNIH V ORL PODROČJU

Mitja Košnik, Peter Korošec, Izidor Kern, Klemen Jenko

Klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Klinika za ORL in CFK

### TESTIRANJE ALERGIJE

Diagnostični test je namenjen potrditvi delovne hipoteze. Pri bolniku z anamnezo in ugotovkom telesnega pregleda posumimo na bolezen, ki bi bila lahko alergijska. Test alergije pomaga opredeliti etiologijo te bolezni.

Kateri test bomo izbrali za ugotavljanje alergijske senzibilizacije je odvisno:

- Od pričakovanega mehanizma bolezni (Coombs in Gell)
- Diagnostične vrednosti, hitrosti izvedbe in cene testa.

Preden naročimo test, se moramo vprašati, ali je diagnostika smiselna, se pravi, ali bo bolnik (ali zdravnik) od rezultata testa kaj profitiral.

**O navzkrižni reaktivnosti** govorimo, kadar se protitelesa, ki so nastala zaradi senzibilizacije z enim antigenom, vežejo tudi na antigen druge vrste.

Navzkrižna reaktivnost je fenomen, ki ga je potrebno upoštevati pri vrednotenju diagnostičnih testov. Specifična protitelesa, ki nastanejo zaradi izpostavljenosti enemu alergenemu zaznamo tudi, če osebo testiramo s kožnimi testi alergije ali s testi in- vitro z drugim strukturno podobnim alergenom, ki pri tej osebi sploh ni sprožil nastanek specifičnih protiteles. Kadar izpostavljenost drugemu alergenemu povzroči bolezen pri osebi, ki je bila senzibilizirana le s prvim alergenom, govorimo o **navzkrižni alergiji**. Bolniki z alergijo tipa 1 (IgE) za pelod imajo pogosto specifična protitelesa za alergene različnih vrst hrane. Bolniki, ki so preobčutljivi za pelod breze, imajo pogosto pozitivne teste alergije ali celo reakcije po zaužitju sadja iz družine rosacea (jabolka, hruška, breskva, češnja), lešnikov in zelenjave (zelena, korenje, krompir). Bolnik preobčutljivi za cvetni prah trav imajo pogosto pozitivne teste s surovo moko. Bolnik preobčutljivi za pršico imajo lahko pozitivne teste z mesom mehkužcev (in tudi anafilaksijo, če jih uživajo). Navzkrižna reaktivnost je pogostejša pri rezultatih testov alergije kot v klinični praksi.

### KOŽNI TESTI ALERGIJE

Pomembnost alergije v nastanku in poteku določene bolezni ugotovimo predvsem z anamnezo in kliničnim pregledom (1). Prisotnost specifičnih IgE protiteles pri bolniku najenostavneje, najhitreje in najceneje potrdimo s kožnimi testi alergije (1,2).

#### **Izbira alergena**

Za kožne teste uporabljamo standardizirane pripravke alergenov, ki morajo vsebovati vse pomembne alergenske determinante naravnega alergena. Testiramo z alergeni, za katere po pogovoru z bolnikom sumimo, da bi bili možen vzrok njegovih težav. Poleg tega ponavadi testiramo tudi z alergeni, ki so pogost vzrok alergijskih bolezni pa jih zaradi stalne prisotnosti v bivalnem okolju ali prikritosti bolnik ne prepozna kot vzrok težavam. Taki alergeni so pršica, plesni, pelod, živalski alergeni.

Alergene je najbolje testirati vsakega posebej. Kadar uporabimo mešanice alergenov, se občutljivost testa zmanjša. Pri uporabi mešanice cvetnega prahu zeli oziroma pri uporabi mešanice plesni se zmanjša občutljivost za 8% v primerjavi s tem, če se uporablja nabor posameznih alergenov. Med pršicami je velika navzkrižna alergija, vendar s hkratno uporabo *D. pteronissinus* in *D. farinae* ugotovimo za 4% več bolnikov, kot z uporabo ene same pršice (3).

**Tabela: standardna serija inhalacijskih alergenov (3):**

1. kožojeda pršica	7. mačka	15. cladosporium
2. kožojeda mokasta pršica	8. perje	16. pullularia
3. ščurek	9. krišina	17. aspergilus
4. pelod trav	10. oljka	18. navadni pelin
5. betulacea: leska, breza	11. ambrozija	19. kopriva
6. pes	12. plantana	20. trpotec
	13. cipresa	
	14. alternaria	

**Izvedba testa**

Najprimernejše mesto za testiranje je volarna stran podlahti. Na označena mesta kože kanemo kapljico pripravka alergena in kapljico prebodemo s standardizirano lanceto s konico dolžine 1 mm in ščitnikom. Lanceto pritisnemo pravokotno na kožo, zadržimo eno sekundo in jo nato naravnost izvlečemo. Pomembno je, da vsakokrat uporabimo enak pritisk. Poškodba kože zaradi pritiska namreč povzroči določeno urtiko, ki je pri občutljivi koži lahko pomembno velika. Še pomembneje je, da je velikost te nespecifične urtike tem večja, čim močnejši je bil pritisk. Z neenakomernim vbadanjem torej lahko povzročimo take spremembe, ki jih potem zmotno vrednotimo kot alergija. Po vbodu lahko kapljo pripravka alergena takoj obrišemo. Alergene, za katere ni ustreznega standardiziranega pripravka, testiramo z vbodno-vbodno metodo. Najprej z lanceto vbodemo v alergen (npr. sadje, zelenjava, meso, poklicni alergeni), nato z isto lanceto v kožo.

Kadar delamo teste s šibkim alergenom, moramo včasih uporabiti metodo intradermalnega kožnega testiranja, ki je vsaj 10000 krat senzitivnejša od vbodnega testa. S tanko podkožno iglo in brizgalko vbrizgamo 0,01-0,05 ml pripravka alergena med plasti kože, tako da nastane mehurček premera 3-5 mm. Intradermalni test smemo narediti le, če je vbodni test negativen, sicer lahko izzovemo sistemsko alergijsko reakcijo.

V kožno testiranje alergije vedno vključimo kontrolo negativnega in pozitivnega ugotovka. Za kontrolo negativnega ugotovka uporabimo topilo za alergen. S tem preizkusimo nespecifično odzivnost kože na poškodbo in topilo. Ugotovimo tudi, ali ima bolnik dermografizem, torej urtikarijo povzročeno z mehanskim draženjem kože.

Za kontrolo pozitivnega ugotovka uporabimo histamin. S to kontrolo ugotavljamo odzivnost kože na mastocitne mediatorje. S tem testom ugotovimo tudi neodzivnost kože na histamin zaradi jemanja zdravil z antihistaminskim učinkom ali boleznimi.

**Vpliv zdravil** Nekatera zdravila močno zmanjšajo odziv pri kožnem testiranju.

Antihistaminike v obliki tablet je potrebno ukiniti vsaj 3 dni pred testiranjem. Kratkodelujoči simpatikomimetiki, teofilin, antilevkotrieni, lokalni antihistaminiki in glukokortikoidi v odmerku manjšem od 10 mg prednizolona dnevno ne vplivajo na rezultat kožnih testov. Dlje časa trajajoče zdravljenje z večjimi odmerki glukokortikoidov per os ali lokalno zdravljenje kože, kjer se izvaja kožno testiranje, s glukokortikoidi v mazilu pomembno zmanjša kožni odziv.

**Ocena testa** Kožne teste ocenjujemo po 15 minutah. Ker se pri nekaterih bolnikih kožna reakcija razvije kasneje, je priporočljivo teste vrednotiti še po 30 minutah. Če ugotovimo dermografizem ali neodzivnost kože na histamin, kožnih testov ne ocenjujemo.

Dermografizem se lahko pomotoma vrednoti kot pozitiven test.

Rezultat testa je lažno negativen, kadar se uporabi šibek alergenski pripravek, kadar bolnik prejema zdravila, ki preprečijo kožni odziv, ali kadar je reaktivnost kože zmanjšana (atopijski dermatitis, majhni otroci, starejše osebe).

**Vrednotenje**

Pozitiven kožni test pomeni, da ima testirana oseba specifična protitelesa IgE proti testiranemu alergenju. Pozitiven test še ne pomeni bolezn. Temu rečemo asimptomatska senzibilizacija. Veliko zdravih ljudi ima pozitivne kožne teste alergije. V Singapuru so med 100 zdravimi osebami starimi med 19 in 51 let ugotovili kar 42 takih s pozitivnim vsaj enim testom alergije (4).

Tudi bolniki z alergijsko boleznijo imajo neredko pozitivne kožne teste z alergeni, za katere so povsem prepričani, da jim ne škodijo. Eden od mogočih razlogov asimptomatske senzibilizacije je, da je raven senzibilizacije prenizka za klinično izražene simptome. Možno pa je, da ob veliki izpostavljenosti temu alergenu nastanejo simptomi ali da ta alergen prispeva k vzdrževanju alergijskega vnetja. Pri kožnih testih alergije se uporablja višji odmerek alergena kot pri običajni izpostavitvi v okolju. Visok odmerek lahko sproži v testu pozitiven odziv, medtem ko naravna izpostavitve ne povzroči simptomov. Velikost odziva pri kožnem testu in vrednosti sIgE korelirajo s tveganjem za alergijske simptome, vendar ni mogoče postaviti jasne meje med simptomatskimi in asimptomatskimi bolniki, ki bi lahko bila klinično uporabna. Biološka aktivnost protiteles sIgE je lahko različna in je med drugim odvisna od fine specifičnosti in avidnosti odgovora protiteles IgE (5).

Za učinkovito degranulacijo mastocitov je pomembno tudi število epitopov na alergenu. Monovalentni alergeni ne povzročijo degranulacije mastocitov, zaznajo pa jih lahko testni sistemi, ki merijo sIgE v krvi. Protitelesa sIgG lahko proti istim epitopom alergena delujejo kot blokirajoča protitelesa in preprečijo vezavo alergena na sIgE ter posledično sproščanje mediatorjev iz bazofilcev in mastocitov. Asimptomatska senzibilizacija lahko napoveduje razvoj bolezni. S časom se alergijska bolezen razvije pri 30–60 % bolnikov z asimptomatsko senzibilizacijo (6).

Rezultati kožnih testov z alergeni iz prehrane so bistveno manj zanesljivi kot rezultati testov z vdihanimi alergeni. Priporočilo o izogibanju določeni hrani ne sme temeljiti le na pozitivnem rezultatu kožnega testa.

Če sklenemo, pozitiven kožni test pri zdravi osebi ima majhen kliničen pomen.

### **Diagnostična vrednost kožnih vbodnih testov alergije**

Pozitiven kožni test z inhalacijskim alergenom ob ustrezni anamnezi je močan dokaz, da je alergen povzročitelj simptomov. Podobno napovedno vrednost ima tudi negativen test ob negativni anamnezi. Kožni testi z alergeni iz prehrane so bistveno manj zanesljivi. Pogosto ugotovimo pozitiven rezultat z alergenom, ki ga bolnik tolerira. Priporočilo o izogibanju določeni hrani ne sme temeljiti le na pozitivnem rezultatu kožnega testa.

### **Diagnostika alergijske bolezni v nosečnosti**

Večina alergičnih nosečnic ima diagnozo alergijske bolezni poznano že od prej. Kadar se sum alergijske bolezni pojavi med nosečnostjo, senzibilizacijo potrdimo z določanjem specifičnih protiteles IgE in vitro. Kožni testi alergije so zaradi (sicer minimalne) možnosti sistemske preobčutljivostne reakcije relativno kontraindicirani.

### **Zaključek o kožnih testih alergije**

Kožno testiranje alergije je pravzaprav zelo kontrolirana alergijska reakcija omejena le na košček kože, ki jo napravimo namenoma in z veliko koncentracijo alergena, da ugotovimo alergijsko senzibilizacijo z določenim alergenom. Preiskava je v rokah izkušenega alergologa zelo zanesljiva, za bolnika ni neprijetna, je poceni in ob previdnem testiranju tudi varna. Seveda je najpomembnejši del kožnega testiranja vrednotenje kožne reakcije, torej odločitev ali je rezultat testa pozitiven ali ne. Z nepravilno odločitvijo zdravnik lahko bolniku naredi veliko škodo in neprijetnost, ko mu npr odsvetuje uživanje cele vrste pomembnih živil na osnovi neprepričljivo pozitivnih rezultatov kožnega testiranja. Zdravnik mora tudi poznati, kje se alergeni, ki so v kožnem testu pozitivni, nahajajo oziroma kje se skrivajo in kako naj se jim bolnik izogne. Prepoznati mora tudi navzkrižne reaktivnosti med alergeni in iz pozitivnega rezultata enega testa npr s pelodom sklepati na možne alergene v hrani, ki lahko konkretnemu bolniku tudi škodujejo.

## TESTI ALERGIJE *IN-VITRO*

### Normalna sinteza IgE

IgE se pojavijo v 11 gestacijskem tednu. Nastanejo kot normalen odziv na antigen. V krvi jih je malo. Njihovo koncentracijo lahko izrazimo primerjalno z WHO standardom v mednarodnih enotah (IU): 1 IU = 2.4 ng. Rezultati koncentracije celotnih protiteles IgE dobljeni v različnih laboratorijih in z različnimi metodami so zato med sabo popolnoma primerljivi.

### Celotni IgE in atopija

Določanje celotnih IgE ima zelo majhno diagnostično vrednost. Celotni IgE je slab presejalni test za alergijske bolezni. Nobena koncentracija cIgE ne loči zdravih preiskovancev od bolnikov z alergijsko boleznijo s klinično pomembno zanesljivostjo. Bolnik preobčutljiv za 1 alergen ima praviloma normalne cIgE. Ni korelacije med koncentracijo cIgE in težo alergijske bolezni. Povišani so predvsem pri atopijskem dermatitisu.

elo veliko koncentracijo cIgE najdemo pri nekaterih nealergijskih boleznih:

- Paraziti (povišani tako specifični kot nespecifični IgE), nekatere virusne okužbe (pertusus, EBV, CMV, AIDS)
- Nefritisi, kronične jetrne bolezni
- Cistična fibroza
- Avtoimunske bolezni
- Mb Hodgkin
- Imunske pomanjkljivosti

### Specifični IgE (sIgE)

- Test ne meri dejanske koncentracije IgE beljakovine.
- Ag je vezan na nosilce kovalentno, kar lahko spremeni epitope.
- Favorizirana je vezava beljakovinskih epitopov.
- Korelacija med koncentracijo sIgE in klinično sliko je slaba.
- Pozor: Hitri in poceni testi ponavadi dajo neuporabne ali celo napačne rezultate.

**TABELA.** Značilnosti vbodnih testov alergije in testov *in-vitro* z osnovnimi inhalacijskimi alergeni (pršica, cvetni prah, mačka)\*

LASTNOST	KOŽNI VBODNI TESTI	IN VITRO TEST
SENZITIVNOST (za potrditev senzibilizacije)	ZELO DOBRA	DOBRA
SPECIFIČNOST (za izključitev senzibilizacije)	ZELO DOBRA	ZELO DOBRA
VARNOST	MOŽNA SR	VARNI
HITROST	MINUTE	DNEVI
CENA	1E/Ag	15E/Ag
VPLIV ZDRAVIL	POMEMBEN	NI
STANJE KOŽE	VPLIVA	NE VPLIVA

\*Karakteristike testov z alergeni plesni, alergeni hrane in alergeni strupov žuželk so povsem drugačne

### Zakaj pozitiven test alergije ne pomeni nujno, da ima bolnik težave po tem alergenu?

Za simptome je potrebno, da alergen obilno degranulira mastocite/bazofilce. Za to je potrebno

- Velika afiniteta sIgE za alergen
- Alergen mora biti sposoben navzkrižno povezati molekule sIgE
- Alergen mora priti do mastocitov/bazofilcev

Testi (tako kožni kot *in-vitro*) se delajo z zelo veliko koncentracijo alergena, zato so testi pozitivni tudi, kadar je afiniteta sIgE zelo majhna. Značilnost navzkrižne reaktivnosti je ravno v majhni afiniteti sIgE do navzkrižnega epitopa, ki je le delno podoben epitopu, proti kateremu je sIgE nastal. Zato navzkrižni alergen, kljub temi, da je v testiranju pozitiven, redko sproži klinično reakcijo, oziroma sproži blago reakcijo.



## RAZMERJE MED TESTOMA IN-VITRO IN IN-VIVO

Napovedna vrednost določanja specifičnih protiteles IgE z metodami *in-vitro* je manjša. Pri dobro opredeljenih beljakovinskih alergenih sta rezultata kožnega testiranja in testiranja *in-vitro* največkrat enaka. V večini primerov, kjer se rezultata kožnega in *in vitro* testa ne ujemata, je kožni test pozitiven in test *in-vitro* negativen. 10 do 25% oseb s pozitivnimi kožnimi testi ima negativen izvid testiranja *in-vitro*. Pri večini teh bolnikov je pravilen rezultat kožnega testa.

- Ker je 99,9% vseh slgE vezanih na celice, včasih v krvi res ni dovolj prostih slgE, ki bi jih test lahko izmeril.
- Velika koncentracija specifičnih protiteles IgG lahko prekrije vezavna mesta (alergene) na dnu mikrotitrirnih plošč in s tem prepreči vezavo za isti alergen specifičnih protiteles IgE.
- Nekaterih alergenskih determinant test *in-vitro* ne zazna. Pri vezavi alergena na nosilec se nekateri epitopi lahko skrijejo ali spremenijo. Velik problem so polisaharidni alergeni, ki se ne vežejo na mikrotitrirno ploščo.
- Upoštevati moramo zadržke za izvajanje in ocenjevanje kožnih testov alergije: Rezultat kožnega testa je lažno pozitiven, če testirano zdravilo neposredno sprosti histamin iz mastocitov. Tudi dermografizem se lahko pomotoma vrednoti kot pozitivna reakcija. Redkokdaj (manj kot 5%) je pozitiven test *in-vitro* in negativen kožni test.
- Kadar je koncentracija celotnih IgE zelo velika (>2000 IU/ml) lahko pride do zadostne nespecifične vezave the protiteles na mikrotitrirno ploščo in lažno pozitivnega rezultata.
- Rezultat kožnega testa je lažno negativen, če uporabimo šibek alergenski pripravek. Tak primer je tudi testiranje s strupi žuželk
- Nepomembno pozitiven rezultat testa *in vitro* je lahko posledica senzibilizacije z navzkrižno reaktivnimi alergeni, kot so profilini in proteini, ki vežejo kalcij ali ogljikohidratnimi epitopi. Slednji so v rastlinskem in živalskem svetu zelo pogosti. Senzibilizacija z njimi največkrat ne povzroča klinično izražene alergijske bolezni.
- Rezultat kožnega testa je lažno negativen, če bolnik prejema zdravila, ki preprečijo kožni odziv, ali če je reaktivnost kože zmanjšana (atopijski dermatitis, majhni otroci, starejše osebe).

## UPORABA REKOMBINANTNIH ALERGENOV IN CRD (COMPONENT RESOLVED DIAGNOSTIC) V DIAGNOSTIKI ALERGIJSKIH BOLEZNI

Alergen (na primer cvetni prah breze) vsebuje več beljakovin (na primer PR-10, profilin, polkalcin...). Vsaka od teh beljakovina ima več epitopov (mest, proti katerim lahko nastane slgE). Alergična oseba izdelava slgE proti delu epitopa (vsaka oseba malo drugače). Nekatera slgE imajo veliko, druga pa majhno afiniteto do antigena.

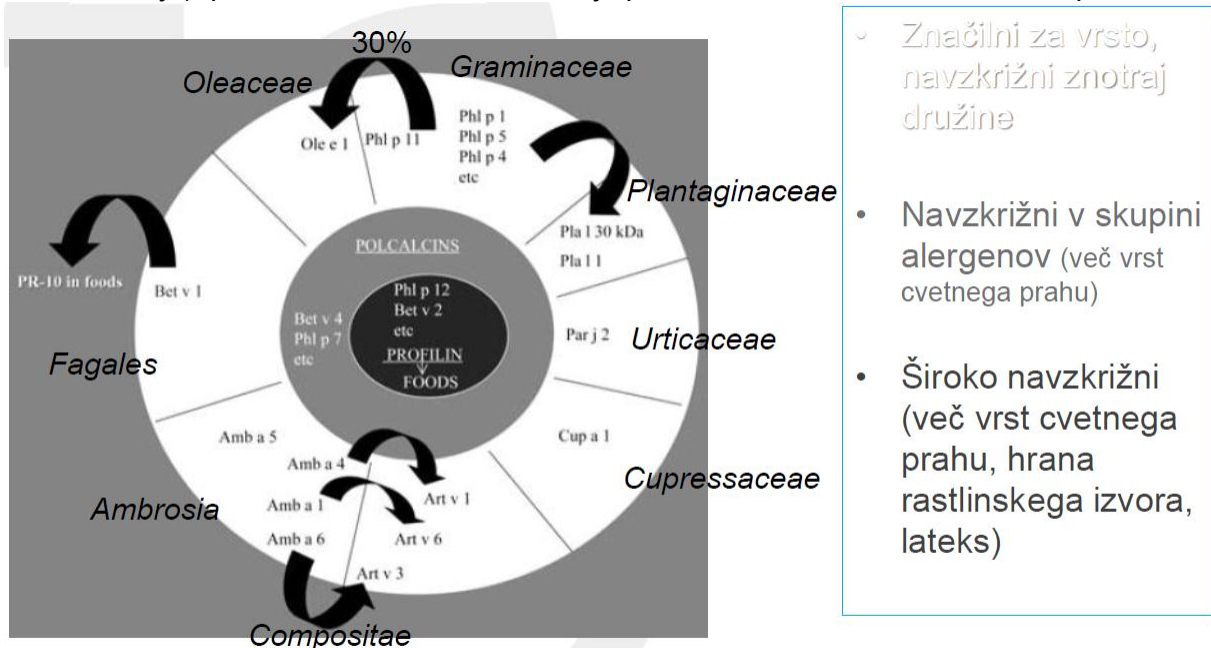
Alergogene beljakovine sodijo v nekaj skupin molekul. Nekatere molekule so zaradi njihove funkcije zelo podobne kemijske strukture (aminokislinskega zaporedja) tudi v organizmih različnih vrst ali celo rodov. Zato protitelesa, ki nastanejo proti eni molekuli, precej verjetno prepoznajo tudi podobno molekulo drugega vira. Tem molekulam pravimo panalergeni. Primeri panalergenov so profilin, »lipide transfer protein«, polkalcin, tropomiozin..... Zanimivo je, da so atopiki največkrat senzibilizirani le proti enemu panalergenu. 86% alergikov ima IgE samo proti enemu panalergenu. To je morda posledica molekul HLA, ali pa specifičnih limfocitov T (7)

### Ali rekombinantni (oziroma prečiščeni nativni) alergeni lahko nadomestijo celoten nativni alergen pri kožnem / *in-vitro* testiranju?

Pri bolnikih, alergičnih za pršico (slgE UniCAP >1kIU/L), so z uporabo treh alergenov (Der p1, Der p2 in Der p10) dosegli 94% občutljivost (8). Sklenemo lahko, da je občutljivost testov z rekombinantnimi alergeni je manjša, kot je občutljivost testov z (dobrimi) nativnimi epitopi (lahko zgrešimo bolnika). So slabi presejalni testi. Je pa specifičnost testov z rekombinantnimi alergeni (predvsem če niso glikozilirani) veliko večja, kot je specifičnost testov z nativnimi epitopi (ni lažno pozitivnih). Torej so dobri potrditveni testi.

## Senzibilizacija s cvetnim prahom

Alergeni, značilni za družine, so praviloma navzkrižni med vrstami iste družine, včasih pa prav nepričakovano povzročijo tudi pozitivne teste s alergeni rastlin, ki jih v geografskem področju bolnika sploh ni. Na primer senzibilizacija z alergenom trave Phl p11 naredi pozitivne teste s cvetnim prahom oljke. Phl p4 pa s cvetnim prahom platane. Med bolniki z alergijo za cvetni prah ima 10% pozitivne teste s polkalcini (25% od njih ima tudi simptome zaradi te senzibilizacije), 20% pa s profilini (10% od njih ima tudi simptome zaradi te senzibilizacije), predvsem so to bolniki, ki imajo pozitivne teste s številnimi vrstami peloda.



- Značilni za vrsto, navzkrižni znotraj družine
- Navzkrižni v skupini alergenov (več vrst cvetnega prahu)
- Široko navzkrižni (več vrst cvetnega prahu, hrana rastlinskega izvora, lateks)

R Assero. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2012

## Imunoterapija polisenzibiliziranega bolnika

Bolniki senzibilizirani s profilinom ali polkalcinom imajo lahko težave ob cvetenu številnih rastlin. Učinkovitost imunoterapije pri polisenzibiliziranih je odvisna od tega, ali za imunoterapijo uporabimo pravi alergen, torej tistega, ki je izzval senzibilizacijo. SIT z rekombinantnim poglavitnim alergenom seveda za te bolnike ni primerna. Določanje slgE proti epitopom je zelo smiselna, če nameravamo pri polisenzibiliziranih bolnikih izvajati imunoterapijo z rekombinantnimi alergeni.

## Ugotavljanje navzkrižne reaktivnosti z rekombinantnimi alergeni

Večina z nekim alergenom senzibiliziranih oseb ima slgE proti poglavitnemu alergenemu, so pa pogoste izjeme. Rekombinantni alergeni ne ločijo zanesljivo senzibilizacije od navzkrižne reaktivnosti. Rekombinantni alergeni ne napovedujejo klinične pomembnosti neke senzibilizacije. Vidimo, da imajo bolniki alergični za brezo, ponavadi pozitivne slgE tudi s cvetnim prahom gabra in leske, z jabolkom, breskvijo, sojo, arašidi. Enak profil senzibilizacije ugotovimo pri bolnikih, ki jim jabolko povzroči oralni alergijski sindrom (OAS) in bolnikih, ki jabolko dobro prenašajo.

## Nevarna ali neprijetna alergija?

Z rekombinantnimi alergeni lahko ugotovimo, ali je bolnik nagnjen k blažjim ali hujšim reakcijam po stiku z alergenom. Senzibilizacija z nekaterimi alergenskimi epitopi alergena lahko povzroči anafilaksijo, medtem ko senzibilizacija z drugimi epitopi istega alergna povzroči le respiratorne težave. Anafilaksijo ponavadi povzročajo alergeni, ki so termostabilni in odporni proti razgradnji v prebavilih.

Večina oseb, ki so preobčutljivi za sadje, je primarno senzibilizirana s cvetnim prahom breze in reagira s srbežem ust, kadar jedo sveže sadje, ki vsebuje analog alergena breze Bet v1. Tako sadje je na primer jabolko.

Nekateri ljudje pa so senzibilizirani z beljakovino »prenašalcem lipidov« (LTP). Ti bolniki dobijo anafilaksijo, kadar jedo na primer breskev. Obe vrsti senzibilizacije lahko ločimo s testiranjem slgE z uporabo rekombinantnih alergenov (10).

Večina oseb s pozitivnim kožnim testom z arašidi ima blage težave ali so povsem asimptomatski, ker je kožni test posledica navzkrižne alergije zaradi senzibilizacije s cvetnim prahom breze in navzkrižnega epitopa Ara h8 arašida. Nekateri pa so senzibilizirani s termostabilnimi Ara H1, Ara H2 ali Ara H3 in po zaužitju arašida lahko razvijejo anafilaksijo (11).

Tudi lešniki so lahko razlog za oralni alergijski sindrom zaradi navzkrižnosti med Bet v1 in Cor a1, lahko pa povzročijo anafilaksijo zaradi LTP sindroma (Cor a8) ali senzibilizacije s šrmbnimi beljakovinami lešnika (Cor a9).

Pršica ponavadi povzroča alergijski rinitis (Der p1), lahko pa povzroči navzkrižno alergijo po uživanju mehkužcev (Der p10).

Kompleksna je preobčutljivost za kiwi:

- Act d1 (cisteinska proteaza) primarna senzibilizacija → anafilaksija
- Act d8 (Bet v1 analog) → OAS
- Act d9 (profilin, trave) → OAS
- Act d10 (LTP)
- Act d11 (analog lateksa)

### **FUNKCIONALNO TESTIRANJE ALERGIJE: Test aktivacije bazofilcev (BAT)**

S kožnimi testi ali določanje slgE le izmerimo, ali so slgE prisotni ali ne. S testom aktivacije bazofilcev (BAT) pa lahko do neke mere ocenimo, koliko je bolnik občutljiv za alergen, torej ali je senzibilizacija simptomatska ali asimptomatska (9).

### **TESTI CELIČNE PREOBČUTLJIVOSTI**

Nekatere alergijske bolezni so posledica aktivacije specifičnih limfocitov. Na primer kontaktni dermatitis. Kontaktno (kasno) preobčutljivost zaznamo s krpničnimi testi.

### **ZAZNAVANJE ALERGIJSKEGA VNETJA**

Za alergijski rinitis (tudi za nekatere vrste alergijskega rinitisa) je značilno eozinofilno vnetje. V diferencialni diagnostiki kroničnega rinitisa nam lahko pomaga določitev tipa vnetja v nosu. Odvzamemo lahko nosni izpirak, bris nosne sluznice, vzorec pridobimo s ciljanim krtačenjem nosne sluznice ali celo z biopsijo.

Na Kliniki Golnik izvajamo citološko preiskavo nosnega izpirka. Vsako leto naredimo približno 200 preiskav. Preiskava je tehnično zahtevna. Vzorec ni stabilen, zato mora bolnik na odvzem priti na Golnik. Kljub temu približno tretjina vzorcev ni primerna za citološko analizo.

### **TEST ALERGIJE ALI PREGLED PRI ALERGOLOGU?**

Velikokrat otorinolaringolog sprejme terapevtsko odločitev, ki se nekoliko modificira, če je bolnik hkrati tudi alergičen. Predvsem ugotovitev alergije pomeni, da se bo bolezen po morebitni operaciji raje ponovila oziroma operacija ne bo povsem ozdravila simptomov, ampak bo po operaciji bolnik potreboval še zdravila. Iz praktičnih razlogov se pri majhni predtestni verjetnosti alergije lahko bolnika napoti le na teste alergije. Ker pregled alergologa ne bo potreben, je čakalna doba za teste bistveno krajša od čakalne dobe na pregled. V primeru pozitivnih testov se nato še vedno bolnika lahko napoti na pregled. Kožno testiranje alergije brez pregleda se lahko opravi npr v alergološki ambulanti Klinike Golnik /Zaloška 29 Ljubljana ali na Golniku).

## LITERATURA

1. Šuškovič S, Košnik M, Šorli J. Priporočila za izvedbo in vrednotenje kožnih testov alergije. Zdrav Vestn 1995;64:151-3.
2. AAAI Board of Directors. Allergen skin testing. Position statement. J Allergy Clin Immunol 1993;92:636-7.
3. Zidarn M. Senzibilizacija z inhalatornimi alergeni pri bolnikih s simptomi alergijske bolezni dihalnih poti v Sloveniji. Zdrav Vestn 2013; 82: 378–85.
4. Supakthanasiri P, Klaewsongkram J, Chantaphakul H. Reactivity of allergy skin test in healthy volunteers. Singapore. Med J 2014;55:34-6.
5. Dahl, R., Andersen, P. S., Chivato, T., Valovirta, E., de Monchy, J.: National prevalence of respiratory allergic disorders. Respir Med., 2004, 98(5): 398–403.
6. Bogtger, U.: Prognostic value of asymptomatic skin sensitization to aeroallergens. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2004, 4: 5–10.
7. Scala E. PLoS One. 2011;6:e24912.
8. Bronnert M. Clin Exp Allergy 2012;42,1406–15.
9. Zidarn M, Košnik M, Silar M, Grahek A, Korošec P. Rhinitis symptoms caused by grass pollen are associated with elevated basophil allergen sensitivity and a larger grass-specific immunoglobulin E fraction. Clin Exp Allergy 2012;42:49-57.
10. Pascal M. Lipid transfer protein syndrome: clinical pattern, cofactor effect and profile of molecular sensitization to plant-foods and pollens. Clin Exp Allergy 2012;42,1529–39.
11. Homšak M, Silar M, Berce V, Tomazin M, Skerbinjek-Kavalari M, Celesnik N, Košnik M, Korošec P. The relevance of basophil allergen sensitivity testing to distinguish between severe and mild peanut-allergic children. Int Arch Allergy Immunol 2013;162:310-7.