

816-056

B 73



Victor Botnaru

MEDICINA INTERNĂ BREVIAR

MODULUL ALERGOLOGIE

Chişinău 2019

616-056

B 73

Victor BOTNARU

MEDICINA INTERNĂ BREVIAR

modulul ALERGOLOGIE

Chișinău 2019

756951

Universitatea de Stat de
Medicină și Farmacie
«Nicolae Testemițanu»
Biblioteca Științifică Medicală

SL2

CZU 616-056.2(075.8)

B 73

Apărută cu suportul Asociației de Respirologie "VIAREMO"

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții

Botnaru, Victor.

Medicina internă breviar: Modulul alergologie / Victor Botnaru; coautori: Mircea Bețiu [et al.]. – Ed. a 2-a, stereotipă. – Chișinău: 2019 (Tipografia "Balacron"). – 166 p.: fig., fot. color, tab. Bibliogr.: p. 160 (22 tit.). – Apare cu suportul Asociației de Respirologie "Viaremo". – 500 ex.

ISBN 978-9975-3288-6-9.

ISBN 978-9975-3288-6-9.

© V.Botnaru, 2019

*Către aniversarea de 60 ani a
Spitalului Municipal „Sf. Arhanghel Mihail” cu
respect și considerațiune pentru colegii
cu care am avut realizări frumoase*

Victor BOTNARU

doctor habilitat în medicină, profesor universitar, șef clinica medicală nr.2, Universitatea de Medicină și Farmacie N.Testemițanu, Chișinău; Internist principal netitular la Ministerul Sănătății; Laureat al Premiului de Stat al Republicii Moldova

Diana CALARAȘ

doctorand, clinica medicală nr.2, Universitatea de Medicină și Farmacie "N. Testemițanu", Chișinău

COAUTORI:

Mircea BEȚIU

conferențiar universitar, șef catedra dermatovenerologie, Universitatea de Medicină și Farmacie "N. Testemițanu", Chișinău; Dermatolog principal netitular la Ministerul Sănătății;

Victoria BROCOVSCHII

asistent universitar, clinica medicală nr.2, Universitatea de Medicină și Farmacie "N. Testemițanu", Chișinău

Cristina TOMA

asistent universitar, clinica medicală nr.2, Universitatea de Medicină și Farmacie "N. Testemițanu", Chișinău

CUPRINS

ABREVIERI	6
Partea I	ELEMENTE DE IMUNOLOGIE.....9
Tema I	Fiziologia sistemului imun.....11
<i>Tema II</i>	Răspunsul inflamator.....34
Tema III	Răspunsul imun.....37
Tema IV	Mecanismele reacțiilor alergice.....46
Partea II	ALERGOLOGIE CLINICĂ.....57
Tema V	Epidemiologia bolilor alergice.....59
Tema VI	Diagnosticarea bolilor alergice.....62
Tema VII	Medicația de bază în afecțiunile alergice.....68
Tema VIII	Rinita alergică.....85
Tema IX	Urticaria și angioedemul.....92
Tema X	Anafilaxia și șocul anafilactic.....100
Tema XI	Alergia medicamentoasă.....106
Tema XII	Alergia alimentară.....112
Tema XIII	Dermatita atopică.....119
Tema XIV	Dermatita de contact.....125
Tema XV	Alergia la înțepăturile de insecte.....130
Tema XVI	Astmul bronșic.....134
GLOSAR	146
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	160
ANEXE	161

ABREVIERI

AB	- astm bronșic
Ac	- anticorpi
ACTH	- hormonul adrenocorticotrop
ADCC	- citotoxicitate celulară dependentă de anticorpi (<i>Antibody-Dependant Cellular Cytotoxicity</i>)
ADN	- acidul dezoxiribonucleic
AEE	- angioedemul ereditar
AED	- angioedemul dobândit
Ag	- antigen
AINS	- antiinflamatoarele nesteroidiene
anti-TPO	- anticorpi antitiroid peroxidaza
anti-TSH	- anticorpi anti-tirotropină
APC	- celulele prezentatoare de antigen (<i>Antigen Presenting Cells</i>)
ARIA	- <i>Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma</i>
ARN	- acidul ribonucleic
AVC	- accident vascular cerebral
BAAR	- bacilul acido-alcoolorezistent
BALT	- țesutul limfatic asociat bronhiilor (<i>Bronchial-Associated Lymphoid Tissue</i>)
BADLA	- beta-adrenomimetic cu durată lungă de acțiune
BADSA	- beta-adrenomimetic cu durată scurtă de acțiune
BB	- beta-adrenoblocantele
BCC	- blocantele canalelor de calciu
BCR	- receptorul limfocitului B (imunoglobulinele membranare cu funcție de receptor al limfocitului B)
BL	- limfocitul B
BPCO	- bronhopneumopatia cronică obstructivă
C	- complement
cca	- circa
CD	- marker de suprafață (<i>Clusters of Differentiation</i>)
CID	- coagulare intravasculară diseminată
CIINH	- inhibitorul C1-esterazei
COX	- ciclooxygenaza
CPI	- cardiopatie ischemică
CR	- receptor pentru complement
CRF	- capacitatea reziduală funcțională
CRP	- proteina C-reactivă
CSF	- factorul de stimulare a coloniilor
CS	- corticosteroizi
CSI	- corticosteroizi inhalatori

CT	- computer tomografia
DA	- dermatita atopică
DC	- celule dendritice (<i>Dendritic Cells</i>)
DCo	- dermatita de contact
DCoA	- dermatita de contact alergică
DCoI	- dermatita de contact iritativă
DRESS	- reacție la medicamente cu eozinofilie și simptome sistemice (<i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>)
DZ	- diabet zaharat
EAB	- echilibrul acido-bazic
ELISA	- <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
Fc	- fragment cristalizabil (constant) al anticorpului
FcεR	- receptori ε pentru fragmentul cristalizabil (Fc) al anticorpului
FR	- factor de risc
GM-CSF	- factorul de stimulare a coloniilor granulocite-monocite (<i>Granulocytes-Macrophage Colony-Stimulating Factor</i>)
GALT	- țesutul limfoid asociat mucoasei intestinului (<i>Gut-Associated Lymphoid Tissue</i>)
Gr (+)	- colorație Gram pozitiv
Gr (-)	- colorație Gram negativ
HEPA	- filtre de foarte înaltă eficiență (<i>High Efficiency Particulate Air</i>)
HIV	- virusul imunodeficienței umane (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HLA	- <i>Human Leucocyte Antigen</i>
HRCT	- tomografia computerizată de înaltă rezoluție (<i>High Resolution Computerised Tomography</i>)
HTA	- hipertensiune arterială
IC	- insuficiență cardiacă
IECA	- inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei
IFN	- interferonul
Ig	- imunoglobulină
IgA	- imunoglobulină A
IgD	- imunoglobulină D
IgE	- imunoglobulină E
IgG	- imunoglobulină G
IgM	- imunoglobulină M
IL	- interleukine
IRA	- insuficiență renală acută
ITS	- imunoterapia specifică
i.m.	- intramuscular
i.v.	- intravenos
KIR	- <i>Killer Inhibitory Receptor</i>
LDH	- lactatdehidrogenaza
LDL	- lipoproteinele cu densitatea mică
LES	- lupusul eritematos sistemic
LPS	- lipopolizaharid
LT	- leucotriene
LTB	- leucotriene B
LTC	- leucotriene C
LTD	- leucotriene D
MALT	- țesutul limfatic asociat mucoaselor (<i>Mucosa-Associated Lymphoid Tissue</i>)
MAO	- monoaminoxidaza
MHC	- antigene majore de histocompatibilitate
MM	- masa moleculară
MMP	- metaloproteinazele matricei
multi-CSF	- factorul stimulant pentru multiple colonii
NADPH	- <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
NARES	- sindromul de rinită eozinofilică non-alergică (<i>Non-Allergic Rhinitis with Eosinophilia Syndrome</i>)
NET	- necroliza epidermică toxică

NK	- celule natural ucigașe (<i>Natural Killer</i>)
NO	- oxidul nitric
NOD-like	- <i>Nucleotide-Oligomerisation Domain protein</i>
OMS	- Organizația Mondială a Sănătății
PAF	- factorul de activare a plachetelor
PDGF	- factorul de creștere derivat plachetar
PDM	- poli/dermatomiozită
PEF	- debitul expirator de vârf (<i>Peak Expiratory Flow</i>)
PG	- prostaglandine
PMN	- leucocite polimorfonucleare
p.o.	- peroral
PR	- poliartrita reumatoidă
PUVA	- tratament cu psoralen plus ultraviolet A
RAA	- renină-angiotensină-aldosteron
RAM	- reacția adversă la medicamente
RAST	- tehnica radioalergosorbent (<i>radioabsorbant allergen testing</i>)
RMN	- rezonanța magnetică nucleară
SATI	- serviciul anestezie terapie intensivă
s.c.	- subcutan
SDRA	- sindromul de detresă respiratorie acută la adult
SIDA	- sindromul imunodeficienței dobândite
sIgA	- imunoglobulina A secretorie
SNC	- sistemul nervos central
SS	- sclerodermia sistemică
SSJ	- sindromul Stevens Johnson
TA	- tensiunea arterială
TAd	- tensiunea arterială diastolică
TAs	- tensiunea arterială sistolică
Tc	- limfocit T citotoxic
TCR	- receptorul limfocitului T
TEAP	- tromboembolism de artere pulmonare
TGFβ	- <i>Transforming Growth Factor β</i>
TGI	- tractul gastrointestinal
Th	- limfocit T <i>helper</i>
Th1	- limfocit T <i>helper</i> de tip 1
Th2	- limfocit T <i>helper</i> de tip 2
TL	- limfocit T
TLR	- receptor <i>Toll-like</i>
TNF	- factorul necrozei tumorilor (<i>Tumor Necrosis Factor</i>)
TSH	- hormonul tireotrop (<i>Thyroid Stimulating Hormone</i>)
UV	- ultraviolet
UVA	- raze ultraviolet A
UVB	- raze ultraviolet B
VSH	- viteza de sedimentare a hematiilor

Partea I
ELEMENTE DE IMUNOLOGIE

FIZIOLOGIA SISTEMULUI IMUN

Tema I

Sistemul imun constă dintr-o rețea intricată de celule, proteine și organe limfoide, amplasate strategic pentru a asigura protecția maximă contra infecției.

O trăsătură majoră a sistemului imun este complexitatea structurilor legate de suprafața celulară, structurilor intracelulare și solubile, care mediază funcțiile lui.

Apărarea imună include *răspunsul imun înnăscut*, care asigură protecția imediată împotriva unui patogen și *răspunsul imun dobândit* (sau adaptiv), care necesită mai mult timp pentru a se dezvolta, dar conferă o specificitate fină și protecție îndelungată.

SISTEMUL IMUN ÎNNĂSCUT

Apărarea înnăscută contra infecției include barierele anatomice, celulele fagocitare, molecule solubile, precum complementul și proteinele de fază acută, și celulele killeri naturali (NK). Sistemul imun înnăscut recunoaște structurile microbiene generice și se poate mobiliza în timp foarte scurt (minute). Un stimul specific va provoca răspunsuri în esență identice la persoane diferite (spre deosebire de răspunsurile prin anticorpi și prin limfocitele T, care variază foarte mult la persoane diferite).

Barierile pentru infecție

Înlocuirea în permanență a celulelor cheratinizate ale epitelului scuamos epidermal fizic limitează colonizarea de către microorganisme. Creșterea microbiană este inhibată de factori fiziologici precum pH-ul acid, tensiunea oxigenului redusă și secretul hidrofob al glandelor sebacee (respinge apa și microorganismele). Perspirația conține lizozim (enzimă care distruge integritatea structurală a pereților celulari bacterieni), amoniu (cu proprietăți antibacteriene) și peptide antimicrobiene (defensine).

În mod similar, membranele mucoase ale tractului respirator, gastrointestinal și genitourinar constituie o barieră pentru infecție. Mucusul secretat reprezintă o barieră fizică prin captarea patogenilor invadatori, iar imunoglobulina A secretorie (sIgA) împiedică atașarea bacteriilor și virusurilor de celulele epiteliale și penetrarea intracelulară. La fel ca și în piele, pe mucoase lizozimul și peptidele antimicrobiene direct nimicesc patogenii invadatori, iar lactoferina deprivează bacteriile de fier. În tractul respirator, cilii captează direct patogenii și contribuie la îndepărtarea mucusului, la care contribuie și manevrele fizice (strănutul și tusea). În TGI acidul clorhidric și amilaza salivei chimic distruge bacteriile, în timp ce peristaltismul, vomă sau diareea contribuie la înlăturarea organismelor invadante.

O barieră suplimentară contra infecției sunt bacteriile comensale endogene. La normal aproximativ 100 trilioane (10^{14}) bacterii rezidă la suprafețele epiteliale în simbioză cu gazda umană. Ele concurează cu microorganismele patogene pentru resurse limitate (spațiu și nutrienți), produc acizi grași și bactericide, care inhibă creșterea multor patogeni. Eradicarea florei normale cu antibiotice de spectru larg, de obicei, rezultă în infecții oportuniste (alte microorganisme rapid colonizează nișa ecologică neocupată).

Barierile constitutive sunt foarte eficiente, dar în cazul când ele sunt lezate fizic sau învinse de către un patogen, se activează proteinele solubile specifice și celulele sistemului imun înăscut.

Fagocitele

Fagocitele sunt celule specializate, care înglobează și nimicesc microorganismele, înlătură reziduurile celulare și infecțioase și produc molecule inflamatorii, care reglează alte componente ale sistemului imun. Includ neutrofilele, monocitele și macrofagele. Sunt deosebit de importante pentru apărarea împotriva infecțiilor bacteriene și fungice.

Fagocitele exprimă un spectru larg de receptori de suprafață, care le permit să identifice microorganismele: receptorii Toll-like, receptorii NOD-like (*nucleotide-oligomerisation domain protein*) și receptorii de manoză. Ei recunosc motivele moleculare generice, care nu sunt prezente în celulele mamiferelor, inclusiv componentele peretelui celular bacterian, ADN bacterian și ARN dublu-catenar viral.

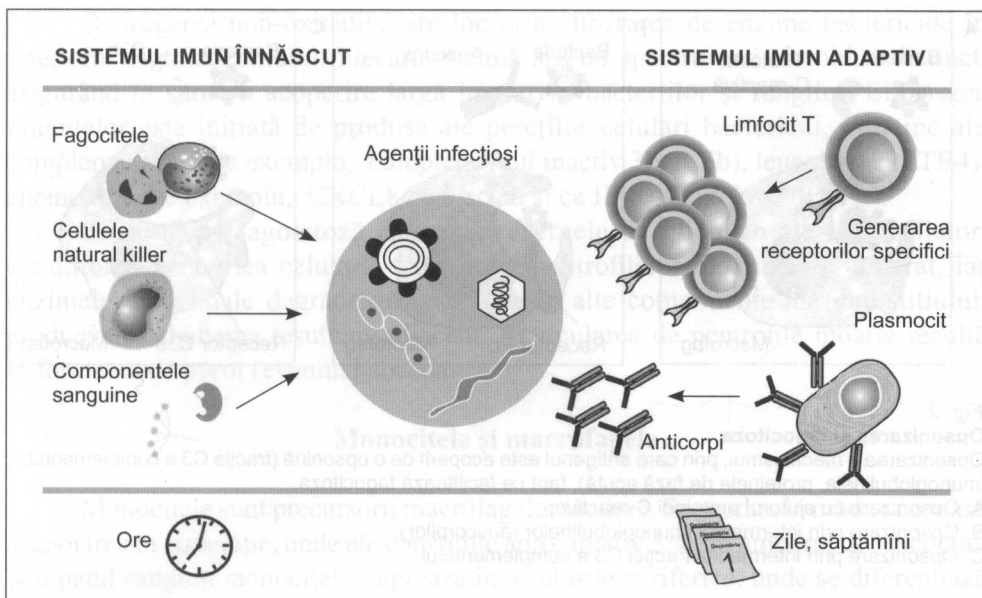


Fig. 1

Mecanisme de apărare împotriva infecției.

Sistemul imun înnăscut este compus din fagocite, proteine plasmatică (complement etc.) și celulele natural killer. Toate mecanismele, prin care acest sistem funcționează, sunt bazate pe recunoașterea structurilor moleculare tipice ale patogenilor. Reacțiile sistemului imun înnăscut sunt desfășurate la scurt timp după ce organismul este invadat de un agent patogen (de obicei în câteva ore). Sistemul imun adaptiv se bazează pe prezența receptorilor specifici pentru anumiți epitopi ai patogenului. Acești receptori sunt fie legați de celule (limfocitul T și unele limfocite B), fie sunt secretați de către limfocitele B. O celulă, ce a venit în contact cu patogenul, proliferază și se produc un număr mare de celule identice celei-mamă. Acest răspuns imun specific poate dura câteva zile, chiar săptămâni.

Fagocitele pot detecta microorganismele doar prin recunoașterea *pattern*-urilor respective de către receptorii specializați, iar la înglobarea microorganismelor contribuie foarte mult opsonizarea. Opsonine sunt: proteinele de fază acută (ca proteina C-reactivă), anticorpii și complementul. Ele se leagă atât de patogen, cât și de receptorii fagocitelor, acționând ca o punte între ambele structuri pentru a facilita fagocitoza.

Neutrofilele

Neutrofilele (leucocitele polimorfonucleare) derivă din măduva osoasă și circulă liber în sânge. Au un timp de înjumătățire de 6 ore și se produc într-o cantitate de 10^{11} celule zilnic. Au funcțiile de distrugere directă a microorganismelor, facilitare a tranzitului rapid al celulelor prin țesuturi și de amplificare nespecifică a răspunsului imun.

Funcțiile neutrofilelor se realizează datorită enzimelor conținute în granulații, care sunt de două tipuri principale: *granulații primare* (azurofile, caracteristice pentru neutrofilele tinere) și *granulații secundare* (specifice neutrofilelor mature), mai nu-

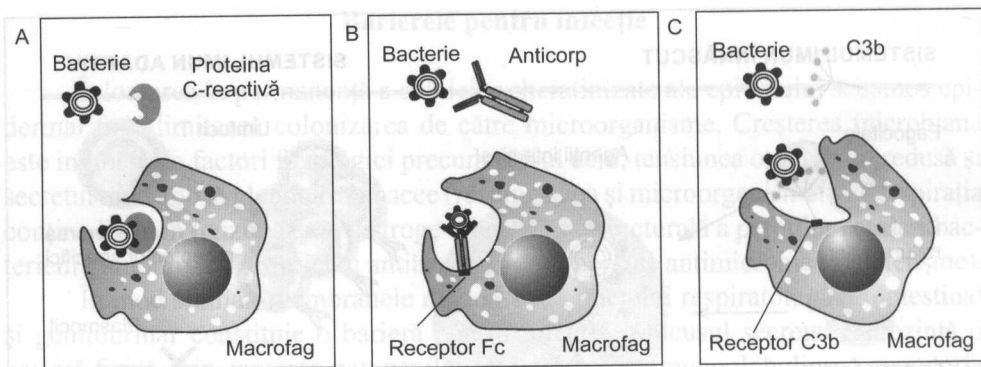


Fig. 2

Opsonizarea și fagocitoza.

Opsonizarea – mecanismul, prin care antigenul este acoperit de o opsonină (fracția C3 a complementului, imunoglobulinele, proteinele de fază acută), fapt ce facilitează fagocitoza.

A. Opsonizare cu ajutorul proteinei C-reactive;

B. Opsonizare prin intermediul imunoglobulinelor (anticorpilor);

C. Opsonizare prin intermediul fracției C3 a complementului.

meroase. Granulele primare conțin mieloperoxidază și alte enzime importante pentru nimicirea microbilor ingerați și digerarea resturilor microbiene. Granulele secundare sunt mai mici și conțin alte enzime, inclusiv lizozim, colagenază și lactoferină. Acestea se pot elibera în spațiul extracelular, în timp ce conținutul granulelor primare se eliberează în veziculele fagocitice. Culoarea granulelor devine mai intensă ca răspuns la infecție și se numește "granulație toxică".

Modificările în celulele lezate sau infectate declanșează producerea locală de molecule inflamatorii și citokine. Acestea stimulează producerea și maturarea neutrofililor în măduva osoasă. PMN sunt recrutate la locul respectiv de către substanțele chemotactice și de activarea locală a endoteliului. Trecerea neutrofililor prin patul sanguin este responsabilă de creșterea numărului de leucocite (leucocitoza) din faza precoce a infecției.

Odată nimerite în țesutul infectat, neutrofilele activ caută și înglobează microorganismele invadante. Acestea inițial sunt incluse în interiorul unor vezicule legate de membrana celulară (fagozomul), care fuzionează cu granulele citoplasmatică pentru a forma fagolizozomul. În interiorul acestui compartiment protejat, distrugerea microorganismului are loc printr-o îmbinare a proceselor oxidative și non-oxidative.

Distrugerea oxidativă este mediată de complexul NADPH, care convertește oxigenul în specii reactive de oxigen, precum peroxidul de hidrogen și superoxidul de hidrogen, cu proprietăți letale pentru microorganisme. Sub acțiunea mieloperoxidazei se formează ionul hipocloros (HOCl^-), care este un oxidant foarte eficient și agent antimicrobian.

Distrugerea non-oxidativă are loc prin eliberarea de enzime bactericide în interiorul fagolizozomului. Fiecare enzimă are un spectru antimicrobian distinct, asigurând în sumă o acoperire largă împotriva bacteriilor și fungilor. Eliberarea granulelor este inițiată de produse ale pereților celulari bacterieni, proteine ale complementului (de exemplu, complementul inactiv 3b, iC3b), leucotriene (LTB4), chemokine (de exemplu, CXCL8 cunoscută și ca IL-8) și citokine (TNF α).

Procesul de fagocitoză consumă rezervele de glicogen ale neutrofilelor, condiționând moartea celulară. Conținutul neutrofilelor moarte este eliberat, iar enzimele lizozomale degradează colagenul și alte componente ale interstițiului, producând lichefierea țesutului adiacent. Acumularea de neutrofile moarte rezultă în formarea de puroi (eventual abcedare).

Monocitele și macrofagele

Monocitele sunt precursorii macrofagelor tisulare. Se produc în măduva osoasă și apoi trec în circulație, unde ele constituie aproximativ 5% din numărul de leucocite. Din patul sanguin monocitele migrează în țesuturile periferice, unde se diferențiază în macrofage tisulare (marker membranar CD₁₄) și rămân timp îndelungat. Populații specializate ale macrofagelor tisulare sunt celulele Kupffer în ficat, macrofagele alveolare în plămân, celulele mezangiale în rinichi și celulele microgliei în creier.

Macrofagele, similar neutrofilelor, sunt capabile să fagociteze și să distrugă microorganismele, dar în plus mai joacă un rol important în amplificarea și reglarea răspunsului inflamator.

Spre deosebire de neutrofile, macrofagele nu mor după nimicirea patogenilor.

Tabelul 1

FUNCȚIILE MACROFAGELOR

Inițierea și amplificarea răspunsului inflamator
Stimulează răspunsul de fază acută (producerea de IL-1, TNF α și IL-6)
Activează endotelul vascular (IL-1, TNF α)
Stimulează maturizarea și chemotaxisul neutrofilelor (IL-1, IL-8)
Stimulează chemotaxisul monocitelor
Distrugerea microorganismelor
Fagocitoza
Distrugerea microbilor prin mecanisme oxidative și non-oxidative
Rezolvarea și repararea inflamației
Înlăturarea celulelor necrotizate și apoptotice, precum și altor reziduuri
Remodelarea tisulară (elastază, collagenază, proteinele matricei)
<i>Down-regulation</i> citokinelor inflamatorii
Formarea de cicatrice (IL-1, <i>platelet-derived growth factor</i> , <i>fibroblast growth factor</i>)
Legătura dintre sistemul imun înăscut și cel adaptiv
Activează limfocitele T prin prezentarea antigenelor într-o formă ușor de recunoscut
Citokinele derivate din limfocitele T sporesc fagocitoza și activitatea bactericidă a macrofagelor

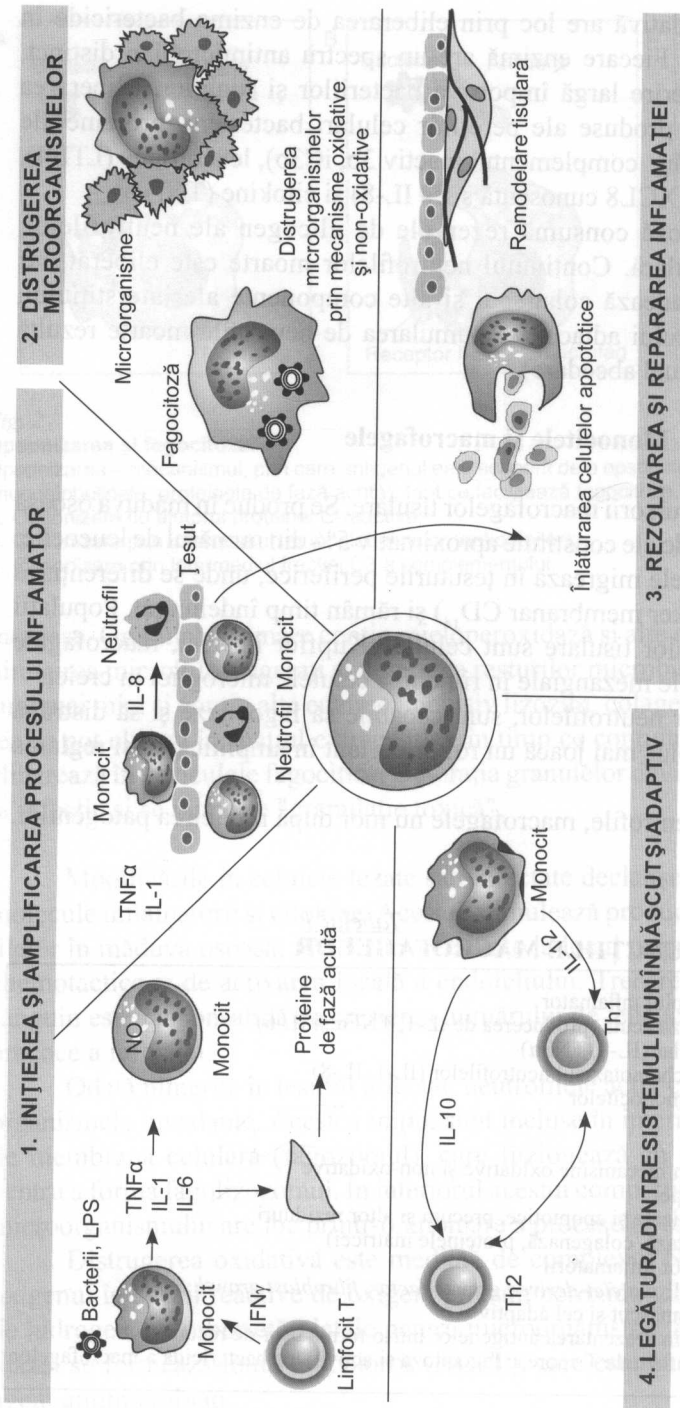


Fig. 3

Rolul monocitelor și macrofagelor.

Activarea monocitelor și macrofagelor generează secreția de citokine (IL-1, TNF α , IL-6) care sunt responsabile pentru efectele sistemice. Atât distrugerea bacteriei fagocitate, cât și eliberarea citokinelor sunt mediate de oxidul nitric (NO), un metabolit celular cu un spectru larg de acțiune. IL-1, TNF α și IL-6 favorizează producerea de către ficat a proteinelor de fază acută și facilitează eliminarea lui. IL-1, TNF α , IL-6 de asemenea acționează asupra hipotalamusului, inducând febra și mobilizarea neutrofililor din măduva osoasă în sânge (leucocitoză).

Granulocitele și macrofagele cooperează în fagocitoza patogenilor și înlăturarea țesutului lezată (repararea și rezolvarea inflamației) prin digestie proteolitică, urmată de repararea țesutului și angiogeneză. TNF α și INF γ au efect sinergic în stimularea secreției de NO, care este responsabil de unele funcții efectoare. Monocitele sunt importante în prezentarea antigenului celulelor T. Prin intermediul citokinelor, monocitele și macrofagele au rol reglator în diferențierea răspunsului mediat prin Th1 sau Th2.

Citokinele

Citokinele sunt proteine solubile mici, care acționează ca mesageri chimici multifuncționali. Sunt produse de către celulele implicate în răspunsul imun înăscut și cel adaptiv, precum și de către țesutul stromal.

Sunt descrise peste 100 citokine, având roluri complexe, adeseori suprapuse, în

Tabelul 2

UNELE INTERLEUKINE

IL-1 (MM 17 500) anterior denumită factorul de activare a limfocitelor sau pirogenul endogen. Rol major în reglarea inflamației, controlul temperaturii corpului, în adeziunea endotelială și în activarea macrofagelor. Unele acțiuni sunt similare cu ale TNF.

IL-2 (MM 15 500) anterior denumită factorul de creștere a limfocitelor. IL-2 stimulează mai multe tipuri de celule, inclusiv și autocrin (celulele în care a fost sintetizată).

IL-3 (MM 15 000) anterior denumită factorul stimulant pentru multiple colonii (multi-CSF). Stimulează predecesorii mai multor celule de origine mieloidă în calitate de element reglator adițional.

IL-4 (MM 20 000) anterior denumită factorul 1 de creștere a limfocitelor B. Unul din factorii de acțiune helper, care induce un răspuns al anticorpilor, caracteristic pentru subtipul Th2 și necesar pentru producția de IgE.

IL-5 (MM 45 000) un alt factor de creștere a limfocitelor B derivat din limfocitele Th2, care suplimentar contribuie la maturizarea eozinofilelor.

IL-6 (MM 26 000) Factor de diferențiere a limfocitelor B necesar pentru secreția anticorpilor; în plus mediator important al răspunsului de fază acută.

IL-7 (MM 25 000) Factor produs de celulele stromale din timus și din măduva osoasă. Stimulează creșterea limfocitelor B și T la etapele precoce.

IL-8 (MM 8 500) Denumirea anterioară "factorul derivat din macrofage de chemotaxis al neutrofilelor" descrie complet acțiunea.

IL-9 (MM 40 000) Un factor de creștere a limfocitelor T derivat din limfocitele T.

IL-10 (MM 40 000) Un factor eliberat de limfocitele Th2 cu acțiune inhibitorie pe răspunsurile mediate celular.

IL-11 (MM 23 000) Un factor produs în măduva osoasă cu acțiune pe celulele stem, pe plachete și pe multiple răspunsuri inflamatorii.

IL-12 (MM 70 000) Factor eliberat preponderent de celulele dendritice și de macrofage ca răspuns la stimularea microbiană. IL-12 are rol determinant în răspunsul de tip Th1.

IL-13 (MM 12 000) Similar IL-4 este eliberată de limfocitele Th2 cu acțiune inhibitorie pe răspunsurile macrofagelor.

IL-14 (MM 60 000) Un factor de creștere a limfocitelor B eliberat atât de limfocitele B, cât și de limfocitele T.

IL-15 (MM 11 000) Similar IL-2, acțiune predominant de stimulare a creșterii limfocitelor T.

IL-16 (MM 13 000) Acțiune chemoattractantă pe limfocitele T, eozinofile și pe monocite.

IL-17 (MM 20 000) Induce producția citokinelor în celulele epiteliale, celulele endoteliale și în fibroblaste.

IL-18 (MM 23 000) Similar IL-12, induce IFN γ și alte răspunsuri de tip Th1.

756951

Alergologie 17

Universitatea de Stat de
Medicină și Farmacie
«Nicolae Testemițanu»

Biblioteca Științifică Medicală

Tabelul 3
INTERFERONII

IFN α (MM 20 000) IFN inițial derivat din leucocite. Inductor important de proteine antivirale. Există în circa 20 de subtipuri foarte apropiate.

IFN β (MM 20 000) IFN inițial derivat din fibroblaste. Acționează pe aceiași receptori ca și IFN α , cu aceleași efecte.

IFN γ (MM 45 000) Inițial produsă în limfocite, molecula se deosebește mult de IFN α și de IFN β . Are un spectru larg de efecte. Este activator major al macrofagelor și se consideră caracteristic pentru subsetul Th1 de limfocite.

modificarea micromediului imun. Principalele citokine imune sunt interferonii (IFN) și interleukinele (IL). Deosebiri mici în compoziția citokinică, în particular la debutul unui răspuns imun, pot avea efecte majore pe rezultat.

Trăsăturile cheie ale unei citokine sunt pleiotropismul (efecte diferite pe celule diferite), funcția autocrină (modulează celula care o secretă), paracrină (modulează celulele de vecinătate) sau endocrină (modulează celulele și la distanță) și sinergismul sau antagonismul. Pentru a răspunde la o citokină, celula trebuie să fie dotată cu receptorul de suprafață respectiv (unii receptori au fost izolați, clonați și se utilizează în practică).

Citokinele se aplică ca și markeri în investigarea patogeniei bolilor, ca și substanțe medicamentoase sau reprezintă ținte ale unor substanțe medicamentoase.

Complementul

Sistemul complementului reprezintă o serie de enzime plasmatiche, proteine reglatoare și proteine, capabile să producă liză celulară, care acționează în cascadă.

Există trei mecanisme prin care se declanșează cascada complementului.

Pe *calea alternă* cascada este declanșată direct prin legarea C3 de către componentele peretelui celular bacterian precum lipopolizaharidele bacteriilor Gram-negative și acidul teicolic al bacteriilor Gram-pozitive.

Calea clasică este inițiată când două sau mai multe molecule de anticorpi IgM sau IgG se leagă de antigen. Modificarea conformațională care urmează expune *site-ul* de legare de pe anticorpi la prima proteină din calea clasică, C1. Aceasta (C1) este o moleculă cu mai multe capete, astfel că poate lega până la șase molecule de anticorpi. Odată ce două sau mai multe capete ale moleculei de C1 sunt fixate de anticorpi, se declanșează cascada clasică a complementului.

Calea lectinei este activată prin legarea directă a acestei proteine (lectina ce leagă manoza - *mannose-binding lectin*) de hidrocarburile de pe suprafața celulei microbiene. Aceasta mimează legarea C1 de complexe imune și direct stimulează calea clasică, evitând necesitatea formării complexelor imune.

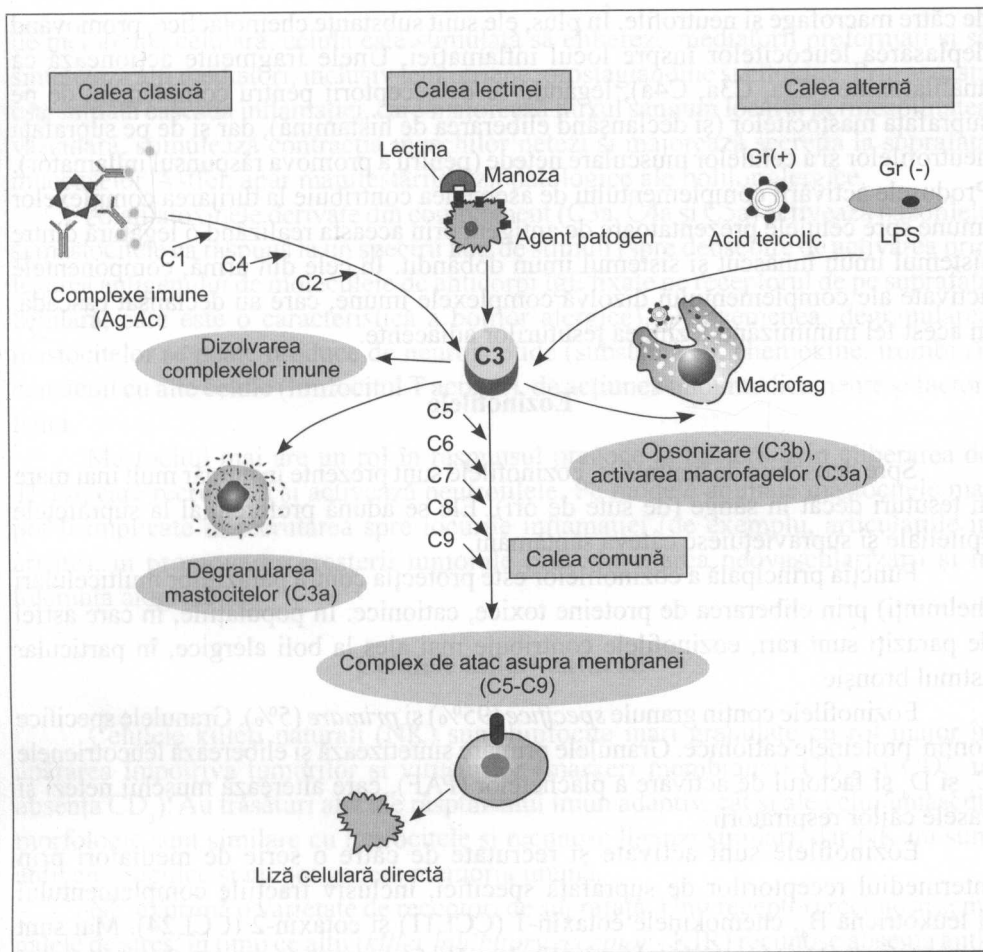


Fig. 4

Căile de activare a complementului.
Fracția C3 a complementului are un rol central.

Activarea complementului prin oricare din aceste căi rezultă în activarea C3, iar aceasta activează calea finală comună, în care proteinele complementului C5-C9 se unesc împreună pentru a forma complexul de atac al membranei, care se inserează în peretele celulei țintă, conducând la liza osmotică a celulei. Această etapă este deosebit de importantă în apărarea împotriva bacteriilor încapsulate ca *Neisseria spp.* și *Haemophilus influenzae*.

Fragmentele complementului, generate prin activarea cascadei (C3b), pot acționa ca opsonine (figura 4), făcând microorganismele mai susceptibile la fagocitoză

de către macrofage și neutrofile. În plus, ele sunt substanțe chemotactice, promovând deplasarea leucocitelor înspre locul inflamației. Unele fragmente acționează ca anafilatoxine (C5a, C3a, C4a), legându-se de receptorii pentru complement de pe suprafața mastocitelor (și declanșând eliberarea de histamină), dar și de pe suprafața neutrofilelor și a celulelor musculare netede (pentru a promova răspunsul inflamator). Produsele activării complementului de asemenea contribuie la dirijarea complexelor imune spre celulele prezentatoare de antigen, prin aceasta realizând o legătură dintre sistemul imun înnăscut și sistemul imun dobândit. În cele din urmă, componentele activate ale complementului dizolvă complexe imune, care au declanșat cascada, în acest fel minimizând leziunea țesuturilor adiacente.

Eozinofilele

Spre deosebire de neutrofile, eozinofilele sunt prezente în număr mult mai mare în țesuturi decât în sânge (de sute de ori). Ele se adună preferențial la suprafețele epiteliale și supraviețuiesc câteva săptămâni.

Funcția principală a eozinofilelor este protecția contra paraziților multicelulari (helminți) prin eliberarea de proteine toxice, cationice. În populațiile, în care astfel de paraziți sunt rari, eozinofilele contribuie mai ales la boli alergice, în particular astmul bronșic.

Eozinofilele conțin granule *specifice* (95%) și *primare* (5%). Granulele specifice conțin proteinele cationice. Granulele primare sintetizează și eliberează leucotrienele C₄ și D₄ și factorul de activare a plachetelor (PAF), care alterează mușchii netezi și vasele căilor respiratorii.

Eozinofilele sunt activate și recrutate de către o serie de mediatori prin intermediul receptorilor de suprafață specifici, inclusiv fracțiile complementului și leukotriena B₄, chemokinele eotaxin-1 (CCL11) și eotaxin-2 (CCL24). Mai sunt prezenți receptori pentru citokinele IL-3 și IL-5, care promovează dezvoltarea și diferențierea eozinofilelor.

Mastocitele și bazofilele

Mastocitele și bazofilele sunt celule derivate din măduva hematogenă cu rol central în afecțiunile alergice. Mastocitele se află predominant în țesuturile expuse la mediul extern, precum pielea și intestinul, în timp ce bazofilele se află în circulație și sunt recrutate în țesuturi drept răspuns la inflamație. Ambele au granule citoplasmice mari (*figura 19*), ce conțin substanțe vasoactive preformate (histamina, triptaza).

Mastocitele și bazofilele exprimă pe suprafața celulei receptori de mare afinitate pentru fragmentul cristalizabil (Fc) al imunoglobulinei E (FcεRI). Aceștia fixează anticorpul IgE. La întâlnirea cu antigenul specific, datorită interacțiunii cu IgE fixată

de membrana celulară, celula este stimulată să elibereze mediatorii preformați și să sintetizeze alți mediatorii, inclusiv leukotriene, prostaglandine și citokine. Prin aceasta este inițiată cascada inflamației, care majorează fluxul sanguin local și permeabilitatea vasculară, stimulează contracția mușchilor netezi și majorează secreția la suprafața mucoaselor. Astfel, apar manifestările fiziopatologice ale bolilor alergice.

Anafilatoxinele derivate din complement (C3a, C4a și C5a) activează bazofilele și mastocitele ca răspuns la un spectru larg de stimuli (spre deosebire de activarea prin legarea antigenului de moleculele de anticorpi IgE fixate pe receptorul de pe suprafața celulară, care este o caracteristică a bolilor alergice). De asemenea, degranularea mastocitelor se poate produce de neuropeptide (substanța P), chemokine, trombină, contactul cu alte celule (limfocitul T activat), de acțiunea unor medicamente și factori fizici.

Mastocitul mai are un rol în răspunsul precoce la bacterii prin eliberarea de TNF α , care recrutează și activează neutrofilele. Pe modele animale mastocitele mai pot fi implicate în recrutarea spre locurile inflamației (de exemplu, articulațiile în artrite), în promovarea creșterii tumorale prin stimularea neovascularizării și în toleranța alorefelor.

Celulele killeri naturali

Celulele killeri naturali (NK) sunt limfocite mari granulate cu rol major în apărarea împotriva tumorilor și virusurilor (markeri membranari CD₅₆ și CD₁₆ în absența CD₃). Au trăsături atât ale răspunsului imun adaptiv, cât și ale celui înnăscut: morfologic sunt similare cu limfocitele și recunosc liganzi similari, dar NK nu sunt antigen-specifice și nu pot genera memoria imună.

NK exprimă o varietate de receptori de suprafață. Unii receptori recunosc semnalele de stres, în timp ce alții (*killer inhibitory receptor* - KIR) recunosc absența antigenelor de histocompatibilitate (HLA) pe suprafețele celulare (deprimarea producerii de molecule HLA de către celulele infectate de virusuri sau de către celulele tumorale este un mecanism important, prin care ele evită controlul din partea limfocitelor T). Celulele NK mai pot fi activate de legarea complexelor imune (antigen-anticorp) de receptorii de pe suprafața celulară. Această celulă NK se leagă în mod fizic de ținta sa într-o manieră analogă cu opsonizarea și fenomenul este denumit citotoxicitate celulară anticorp-dependență (ADCC - *Antibody-Dependant Cellular Cytotoxicity*).

Celulele NK activate nimicesc țintele sale pe căi diferite. Proteinele formatoare de pori (ca perforina) induc liza directă a celulelor, în timp ce granzimele sunt enzime proteolitice, care stimulează apoptoza. În plus, celulele NK produc o varietate de citokine ca factorul necrozei tumorale α (TNF α) și interferonul γ (IFN γ), care realizează efecte antivirale și antitumorale directe.

Cellulele dendritice

Cellulele dendritice (DC) sunt prezente în țesuturi și au funcția de captare a particulelor străine, de procesare și prezentare a antigenelor. Ele migrează spre organele limfoide secundare (ganglionii limfatici și splină), unde stimulează și reglează activitatea limfocitelor T și producția de anticorpi de către limfocitele B.

DC se caracterizează printr-o structură arborescentă, cu numeroase (de ordinul sutelor pe o celulă) prelungiri ramificate, care pătrund printre celulele din jur, ceea ce permite supravegherea unor spații întinse de țesut cu ajutorul unui număr relativ mic de celule.

Toate celulele dendritice se produc în măduva hematogenă și apoi trec în sânge. Din sânge majoritatea intră în țesuturi și organe, la porțile de intrare a Ag. Un număr mai mic dintre celulele dendritice intră direct în organele limfoide secundare, în regiunile cu limfocite B așezate în foliculi limfoizi. Acestea sunt celulele dendritice foliculare.

Cellulele dendritice din tegumente (în stratul spinos al epidermului) și submucoase (bucală, faringiană, bronșică, digestivă, a colului uterin) se numesc *celule Langerhans*. Rolul lor este de captare a Ag opsonizate, de aceea au receptorii de suprafață CR și FcγR. Cellulele Langerhans nu prezintă antigene, de aceea nu sintetizează moleculele MHC II.

După ce celulele Langerhans captează Ag din țesutul subcutanat și submucos, ele trec în limfă și se transformă în *celule cu văluri*, care au numai rol de transport al Ag, așa că ele nu au pe suprafață nici receptori pentru Ag, nici molecule MHC II.

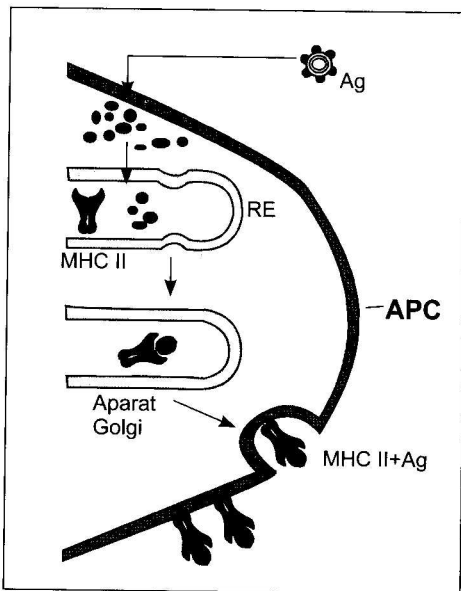


Fig. 5

Procesarea și prezentarea antigenului. Antigenul (Ag) fagocitat de celula dendritică (celula prezentatoare de antigen - APC) este procesat până la fragmente mai mici, care în interiorul reticulului endoplasmatic (RE) se leagă de moleculele MHC II. Prin aparatul Golgi, complexul MHC II + antigen este transportat pe suprafața celulară, unde, astfel, este expus antigenul.

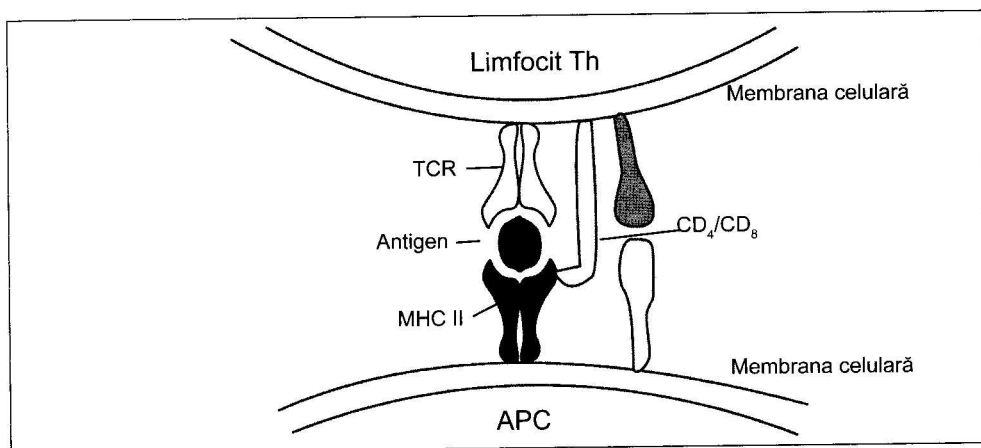


Fig. 6
Moleculele implicate în interacțiunea dintre limfocitul Th și celula prezentatoare de antigen (APC).

Celulele cu văluri ajung în ganglionii limfatici, în zonele populate cu limfocite T helper. Acolo ele se transformă în *celule dendritice interdigitate*, care prezintă Ag spre sute de limfocite T helper, cu ajutorul moleculelor MHC II.

DC furnizează trei semnale principale limfocitelor T naive:

- semnalul 1 = prezentarea fragmentelor peptidice din patogen (epitopi) fixate de moleculele HLA de suprafață;
- semnalul 2 = co-stimularea prin CD_{80} și CD_{86} , interacționând cu CD_{28} pe limfocitele T;
- semnalul 3 = secreția citokinelor, în special IL-12.

Celulele dendritice interstițiale se găsesc în interstițiul organelor nelimfoide: ficat, rinichi, plămân, cord. Ele captează Ag, de aceea au receptorii de suprafață CR și Fc γ R.

Celulele dendritice interstițiale nu prezintă Ag, de aceea nu sintetizează moleculele MHC II. După ce celulele dendritice interstițiale captează Ag, ele trec în sânge și se transformă în celule dendritice sanguine. Ele ajung în pulpa albă a splinei, unde se transformă în celule dendritice interdigitate și prezintă Ag spre limfocitele T helper.

Celulele dendritice foliculare. O mică parte din celulele dendritice produse de măduva hematogenă intră direct în organele limfoide secundare, respectiv în ganglionii limfatici și pulpa albă a splinei, în zonele populate cu limfocite B. Celulele dendritice foliculare captează și concentrează Ag solubile, pe care le prezintă limfocitelor B, care sunt grupate sub formă de foliculi limfoizi. Celulele dendritice foliculare au pe suprafață un număr mare de receptori Fc γ R și CR. Ele prezintă prelungiri filiforme acoperite cu antigen, care în 2-3 zile devin moniliforme, apoi se fragmentează

în iccosomi (*immune complexes coated bodies*). Iccosomi sunt particule mici de citoplasmă învelite cu antigene. Limfocitele B captează iccosomii, prelucreează Ag și le prezintă apoi spre limfocitele T helper, pe moleculele MHC II. În această etapă limfocitele B au funcție de celule prezentatoare de antigen.

Superantigenele

Există antigene, care stimulează în mod dramatic, necontrolat proliferarea limfocitelor T, care au în structura receptorului lor pentru antigen anumite specificități pentru aceste antigene, *fără să se supună restricției MHC* (superantigene).

Superantigenele nu se leagă de TCR, ci de partea laterală a TCR și a moleculelor MHC ale APC (*figura 7*). Reprezintă toxinele bacteriene (enterotoxina stafilococă, toxina de șoc stafilococică, exotoxina pirogenică a streptococului); ele nu necesită prelucrare macrofagică.

Superantigenele nu induc un răspuns adaptativ, ci o activare masivă a citokinelor cu febră, hipertoxicitate sistemică, imunosupresie și șoc.

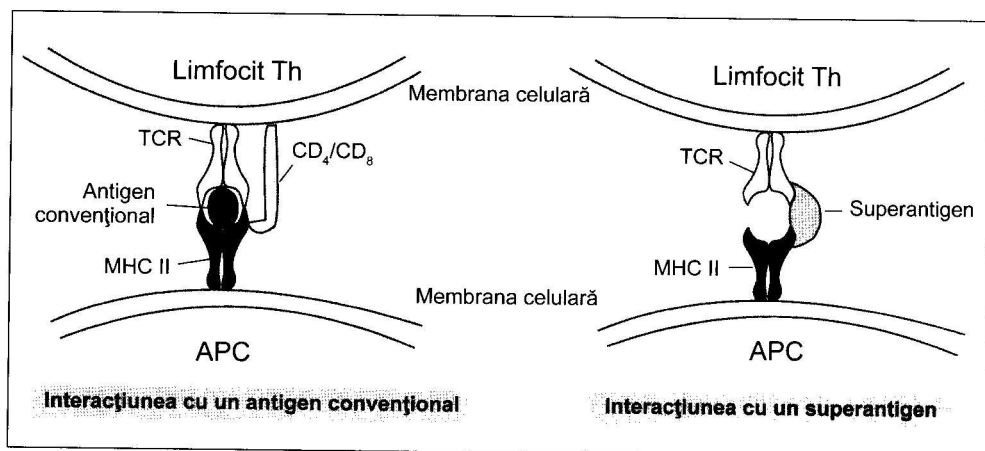


Fig. 7

Schema de interacțiune între celula prezentatoare de antigen (APC) și limfocitul Th în cazul unui antigen convențional și în cazul unui superantigen.

Antigenele convenționale sunt procesate de către celula prezentatoare de antigen (APC) și prezentate limfocitului Th prin intermediul MHC II. Doar limfocitele Th cu TCR capabile să interacționeze cu antigenul sunt stimulate să producă citokine. Un răspuns imun declanșat de un antigen convențional activează 0,001% din totalul de limfocite T din organism, realizând o reacție locală.

Superantigenele nu au nevoie de procesare de către APC. Ele se fixează direct de partea externă a MHC II de pe APC și de partea externă a TCR de pe limfocitul Th. Superantigenul se leagă fără specificitate (spre deosebire de antigenul convențional). Comparat cu declanșarea unui răspuns imun declanșat de un antigen convențional, superantigenele sunt capabile să activeze până la 20% din totalul de limfocite T din organism. Ca rezultat este eliberată o cantitate excesivă de IL-2, TNF α și alte citokine, care pătrund în sânge, în loc să realizeze o acțiune locală, așa cum se întâmplă de obicei. Citokinele eliberate în sânge contribuie la apariția simptomelor precum greața, voma, diareea, uneori șocul cu disfuncția multiplă de organe, colaps circulator și, adeseori, deces.

SISTEMUL IMUN ADAPTIV

Atunci, când sistemul imun înăscut nu asigură protecția eficientă împotriva unui patogen, este mobilizat sistemul imun adaptiv. El are trei caracteristici de bază:

- are specificitate înaltă și este capabil să detecteze deosebiri foarte mici în structura moleculară;

- este foarte adaptiv și poate răspunde la un număr nelimitat de molecule;

- posedă memorie imunologică, fiind capabil să-și reamintească întâlnirile precedente cu un antigen și să răspundă mai eficient decât la prima ocazie.

Există două brațe ale răspunsului imun adaptiv.

Imunitatea umorală implică anticorpii (produși de către limfocitele B).

Imunitatea celulară este mediată de limfocitele T, care sintetizează și eliberează citokinele, ceea ce afectează alte celule. Acestea interacționează strâns între ele și cu componentele sistemului imun înăscut, pentru a face maximă eficacitatea răspunsului imun.

Organele limfoide

Organele limfoide primare. Organele limfoide primare sunt implicate în dezvoltarea limfocitului. Includ măduva hematogenă (unde limfocitele T și limfocitele B derivă din celulele stem și unde limfocitele B se maturizează) și timusul, care este locul maturării limfocitelor T.

Organele limfoide secundare. După maturare, limfocitele migrează spre organele limfoide secundare (98% din limfocitele mature se află în ele): splina, ganglionii limfatici și țesutul limfoid asociat mucoaselor (MALT). În aceste organe are loc răspunsul imun adaptiv - se captează și se concentrează substanțele străine (Ag), este sediul principal al interacțiunii dintre limfocitele naive și antigenele microorganismelor.

Timusul

Timusul este o structură bilobulară limfoepitelială, organizată într-o zonă corticală și o zonă medulară. Cortexul este dens populat de timocite (progenitori ai limfocitelor T) și limfocite T imature, care migrează spre medulă pentru a fi supuse selecției și maturării. Celulele epiteliale secretă factori timici (timozina, timopoitina etc.), implicați în maturarea limfocitelor T.

Timusul este cel mai activ în perioada fetală și cea neonatală și involuează după pubertate. Absența dezvoltării timice se asociază cu o deficiență imună T celulară severă, pe când înlăturarea chirurgicală a timusului în copilărie (de obicei în contextul unei intervenții cardiochirurgicale majore) nu se asociază cu disfuncție imună semnificativă.

Splina

Splina este cel mai mare dintre organele limfoide secundare. Este foarte eficientă în filtrarea sângelui și este un loc important de fagocitoză a eritrocitelor senescente, a bacteriilor, complexelor imune și altui detrit. Este locul principal de sinteză a anticorpiilor. Este deosebit de importantă în apărarea împotriva bacteriilor încapsulate, astfel că persoanele asplenice au risc sporit de infecții cu *S.pneumoniae* și *H.influenzae*.

Ganglionii limfatici

Ganglionii limfatici sunt poziționați ca să asigure expunerea maximă a limfei drenate din porțile de contact cu mediul extern. Structura lor este înalt organizată.

Cortexul conține foliculi limfoizi, care sunt locul interacțiunilor limfocitelor B. La întâlnirea limfocitelor B cu un antigen ele suferă o proliferare intensă, formând centre germinative în cortex.

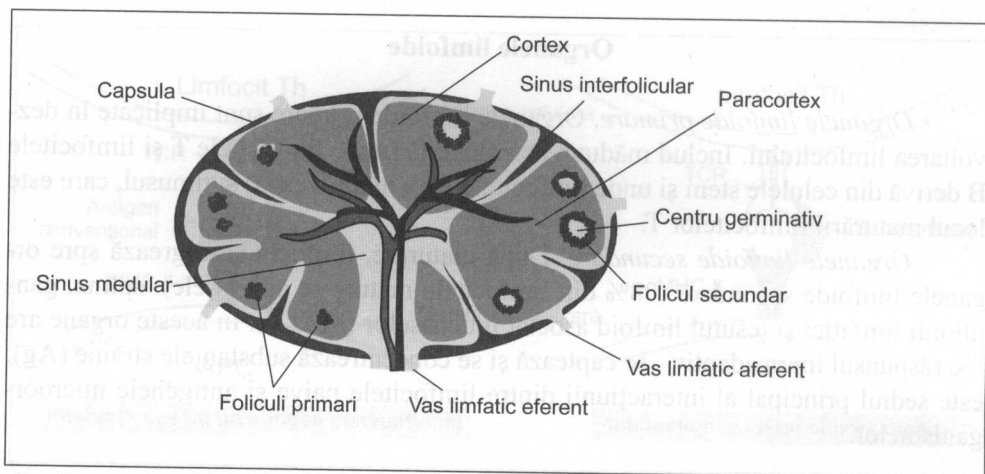


Fig. 8

Structura ganglionului limfatic.

Corticala compusă din foliculii primari (cu limfocite B, celule dendritice, macrofage), foliculii secundari, sediul principal al maturării limfocitelor B; **Paracorticala**: sediul limfocitelor T și a celulelor dendritice; **Medulara**: sediul plasmocitelor.

Limfa este adusă la ganglion prin cele 5-8 vase limfatice aferente, care se varsă în sinusul subcapsular. De aici, prin trabeculele conjunctive, pornesc radiaz sinusurile corticale, care ulterior devin sinusuri medulare. Acestea se continuă cu vasele limfatice eferente. În parenchimul ganglionar se disting zona corticală și zona medulară. Zona corticală este subdivizată în corticala externă (bogată în limfocite B) și corticala profundă (paracortexul) populată de limfocite T. În zona corticală externă se găsesc aglomerări de limfocite, denumite foliculi limfoizi primari, formați din limfocite B mici. Paracortexul este o arie limfoidă situată sub cortex, între foliculii și zona medulară. Paracortexul este o arie T dependentă. Zona medulară conține țesut limfoid dens sub forma unor cordoane, ce conțin limfocite B producătoare de anticorpi (plasmocite). Stimularea limfocitelor din foliculii primari induce dezvoltarea foliculilor secundari, cu formarea centrelor germinative în care se găsesc și sunt reținute limfocitele B memorie. Celulele B activate de antigen migrează în cordoanele medulare și se diferențiază în plasmocitele producătoare de anticorpi, care părăsesc ganglionul limfatic prin vasul eferent.

Paracortexul este bogat în limfocite T și în celule dendritice.

Medula este sediul principal al celulelor plasmatică, care secretă anticorpii. În medulă există multe sinusuri, care conțin număr mare de macrofage.

Țesutul limfoid asociat mucoaselor

Aceste țesuturi (MALT) au structura și funcția similare cu ganglionii limfatici. Includ plăcile Peyer în intestinul subțire și foliculii limfoizi din submucoasa apendice-lui (GALT), foliculii din submucoasa bronșică și a amigdalelor faringiene (BALT).

Vasele limfatice

Țesutul limfoid este fizic conectat prin vase limfatice, care au trei funcții principale: asigurarea accesului spre ganglionii limfatici, redirecționarea lichidului interstițial spre sistemul venos și transportarea lipidelor de la intestinul subțire spre patul sanguin.

Vasele limfatice încep ca și capilare oarbe, care se unesc pentru a forma ducturile limfatice. Acestea intră în ganglionii limfatici regionali drept duct aferent și le părăsesc drept duct eferent. Ducturile eferente se unesc și drenează în ductul toracic și apoi în vena subclaviculară stângă. Vasele limfatice pot fi profunde sau superficiale și în general urmează distribuția vaselor sanguine mari.

IMUNITATEA UMORALĂ

Imunitatea umorală este eficace contra bacteriilor non-invazive (extracelulare), virusurilor localizate extracelular și contra toxinelor. Efectorii principali ai imunității umorale sunt anticorpii.

Limfocitele B

Aceste celule specializate derivă din celulele stem ale măduvei hematogene și au drept funcții principale producția de anticorpi și interacțiunea cu limfocitele T.

Limfocitele B mature pot fi găsite în măduva osoasă, în țesutul limfoid, în splină și, într-o măsură mai mică, în patul sanguin. Maturizarea în măduva osoasă include și procesul complex de *rearanjare a genelor* (similar cu cel din limfocitele T), din care într-un final rezultă producția de molecule cu proprietatea de a lega un anumit antigen (antigen-specific), o parte din care sunt exprimate pe suprafața celulei sub forma de receptor pentru imunoglobulină (receptorul celulei B, BCR - *B cell receptor*), care se leagă de antigenul solubil, iar o altă parte este secretată în sânge sub formă de

anticorpi. În limfocitele B imature receptorii BCR sunt de clasă IgM, iar în limfocitele B mature receptorii de suprafață (BCR) sunt de clasă IgM și IgD.

Întâlnirile limfocitului B matur cu antigenele, de obicei, au loc în interiorul țesutului limfatic periferic (ganglionii limfatici, țesutul MALT) unde, în cazul dacă sunt influențate de semnalele corespunzătoare din partea limfocitelor T, limfocitele B răspund printr-un proces de proliferare rapidă stimulată de antigenul specific (cunoscut sub denumirea de *expansiune clonală*) în centrele germinative. Acesta se însoțește de o serie de rearanjamente genetice (*mutații somatice în regiunile variabile*), care generează populații de limfocite B, capabile să exprime pe suprafața sa receptori cu o afinitate mai mare față de antigen decât inițial (*switch*-ul spre producția de IgG, IgA sau IgE). Ulterior aceste celule se diferențiază fie în celule ale memoriei imune (receptori membranari IgG, IgA sau IgE) cu reședința în ganglionii limfatici, fie în celulele plasmatiche, care produc anticorpi.

Imunoglobulinele

Imunoglobulinele (Ig) sunt glicoproteine din fracția γ -globulinelor. Se disting Ig membranare (BCR) și Ig solubile - anticorpii ca atare.

Unitatea de structură a Ig (monomerul) este constituit din 2 lanțuri (catene) glicoproteice identice grele H (*heavy*) și două lanțuri ușoare L (*light*). Există 2 tipuri de catene L (κ și λ), identice într-o moleculă de Ig, iar cele 5 tipuri de lanț greu (γ , α , μ , ϵ , δ) corespunzător determină clasa anticorpului (izotipul): IgG, IgA, IgM, IgE sau IgD (în clasele IgG și IgA există și subclase).

În componența lanțurilor se disting regiuni variabile V (aminoterminale) și regiuni constante C (carboxiterminale). Catena L este constituită dintr-un domeniu V și unul C, iar catena H conține un domeniu V și 3-4 domenii C.

Fiecare regiune variabilă VH și VL conține zone hipervariabile, care formează o cavitate tridimensională - centrul activ (*paratopul*) al moleculei de Ig. Centrul activ va reacționa specific cu determinanta antigenică (*epitopul*) a antigenului corespunzător, constituit din 5-7 aminoacizi sau 3-4 reziduuri glucidice. Numărul paratopilor determină valența imunoglobulinelor. Anticorpii cu 2 sau mai mulți paratopi se numesc Ac compleți, cei cu un singur paratop - Ac incompleți.

Fragmentul Ig care include catena L în totalitate și domeniul V și primul domeniu C al catenei H reprezintă fragmentul Fab (*antigen binding*) al moleculei de Ig.

Celelalte domenii C ale catenei H corespund fragmentului Fc (cristalizabil, constant). Fc este purtător de receptori și responsabil de efectele biologice ale Ig:

- transportul transplacentar al unor Ig (IgG);
- fixarea pe diferite celule (mastocite, bazofile, eozinofile, fagocite, limfocite *etc.*);
- capacitatea de a fixa complementul;
- capacitatea de fixare a proteinei A a stafilococilor;
- definește clasele și subclasele de Ig (specificitatea antigenică a catenei H).

Anticorprii inițiază diferite acțiuni. Ei facilitează fagocitoza, acționând ca opsonine. Un mecanism de legare similar facilitează distrugerea celulelor de către celulele citotoxice (ADCC), în particular celulele NK. Legarea anticorpilor de antigen (formarea complexelor imune) poate declanșa activitatea căii clasice a complementului. Anticorprii pot acționa direct să neutralizeze activitatea biologică a țintei lor antigene (în special anticorprii IgA, care acționează predominant la suprafața mucoaselor).

IgG (cu cele 4 subclase IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄) reprezintă 75% din ansamblul de Ig serice. MM -150 000 Da, perioada de semi-viață 21 zile. Sunt unicele Ig capabile să traverseze bariera placentară. Fc al IgG are centre de fixare a complementului (activarea C pe cale clasică), a macrofagelor și neutrofilelor (rol în opsonizare), a proteinei A a stafilococilor.

IgM reprezintă 5-6% din totalul Ig. Pentamer cu MM 900 000 Da, semi-viață - 5 zile. Fixează și activează complementul pe cale clasică. Nu traversează placenta, prezența IgM la nou-născut denotă infecție intrauterină. Sunt primele care apar după un stimul antigenic primar și indică un proces infecțios acut.

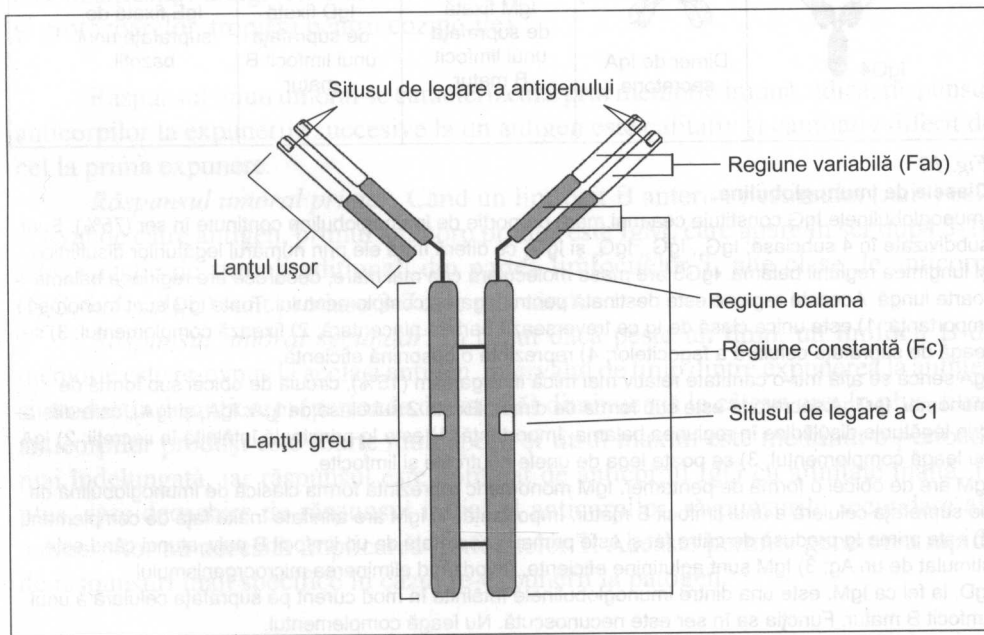


Fig. 9

Structura imunoglobulinei.

Imunoglobulinele sunt glicoproteine compuse din 2 lanțuri grele identice și din 2 lanțuri ușoare identice. Se mai compun din fragmentul ce leagă antigenul (Fab) și fragmentul cristalizabil (Fc), pe care se conține receptorul pentru fracția complementului C1. Fiecare imunoglobulină pe fragmentul Fab conține un paratop (structură similară unui lacăt), care se leagă specific cu epitopul antigenului (structură ce funcționează după sistemul lacăt și cheie), asigurând specificitatea reacției.

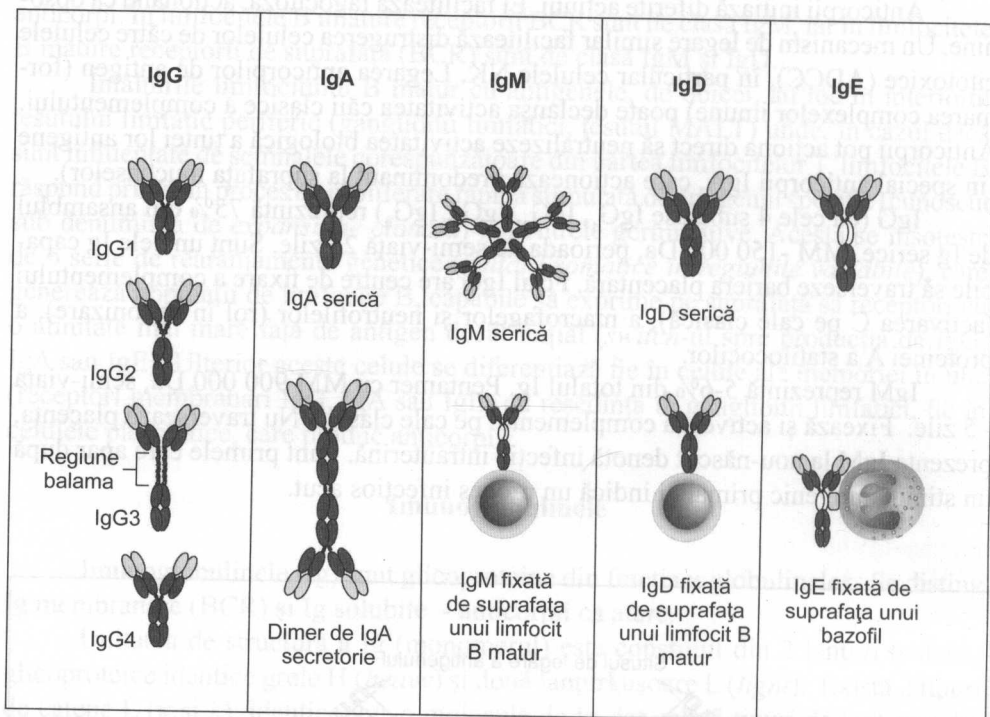


Fig. 10

Clasele de imunoglobuline.

Imunoglobulinele IgG constituie cea mai mare proporție de imunoglobuline conținute în ser (75%). Sunt subdivizate în 4 subclase: IgG₁, IgG₂, IgG₃ și IgG₄ ce diferă între ele prin numărul legăturilor disulfidice și lungimea regiunii balama. IgG₃ are masa moleculară cea mai mare, deoarece are regiunea balama foarte lungă. Această regiune este destinată pentru legarea complementului. Toate IgG sunt monomeri. Importanță: 1) este unica clasă de Ig ce traversează bariera placentară; 2) fixează complementul; 3) se leagă de suprafața celulară a fagocitelor; 4) reprezintă o opsonină eficientă.

IgA serică se află într-o cantitate relativ mai mică în organism (15%), circulă de obicei sub formă de monomer, iar IgA secretorie este sub formă de dimer. Există 2 subclase de IgA: IgA₁ și IgA₂, care diferă prin legăturile disulfidice în regiunea balama. Importanță: 1) este Ig principală întâlnită în secreții; 2) IgA nu leagă complementul; 3) se poate lega de unele neutrofile și limfocite.

IgM are de obicei o formă de pentamer. IgM monomeric reprezintă forma clasică de imunoglobulină de pe suprafața celulară a unui limfocit B matur. Importanță: 1) IgM are afinitate înaltă față de complement; 2) este prima Ig produsă de către făt și este prima Ig secretată de un limfocit B naiv, atunci când este stimulat de un Ag; 3) IgM sunt aglutinine eficiente, favorizând eliminarea microorganismului.

IgD, la fel ca IgM, este una dintre imunoglobulinele întâlnite în mod curent pe suprafața celulară a unui limfocit B matur. Funcția sa în ser este necunoscută. Nu leagă complementul.

Doar cantități foarte mici de IgE sunt detectate în ser. De obicei se leagă de granulocitele bazofile și de mastocite, iar la subiecții cu alergii, se mai leagă și de celulele epiteliale de pe mucoasa bronșică și a tractului digestiv. IgE are rol important în protecția împotriva paraziților și în reacțiile de hipersensibilitate de tip imediat.

Monomeri de IgM constituie BCR pe limfocitul B.

Imunoglobulinele A (IgA) constituie 15% din totalul de imunoglobuline. MM - 160 kDa. Bogate în glucide. Se disting 2 subclase: IgA₁ (93%) și IgA₂ (7%). Semi-viața - 6 zile, nu traversează placentă, nu activează complementul pe cale clasică.

IgA serice (monomeri) - 7% din totalul Ig serice. Agregate de IgA pot activa complementul pe cale alternă.

IgA secretorii (sIgA) - salivă, lacrimi, lapte, secreții gastrointestinale, nazale, bronșice. Dimer. Asigură protecția mucoaselor, blocând atașarea bacteriilor și virușilor de receptorii mucoaselor.

IgD - 0,2% din totalul imunoglobulinelor. MM - 170 kDa. Semi-viața - 3 zile. Rolul - receptor pentru Ag (BCR) pe BL; posibil participă la eliminarea limfocitelor B, care produc autoAc (Ac autoreactivi).

IgE constituie doar 0,002 - 0,01% din totalul de Ig serice. MM - 185 kDa. Semi-viața - 2-3 zile. Nu traversează placentă, nu fixează complementul. Sunt termolabile (inactivate la 56°C în 30 min). Se fixează pe suprafața mastocitelor și a bazofilelor, determinând degranularea lor cu eliberarea unor amine vasoactive (șoc anafilactic, alte manifestări alergice). Eficiente în afecțiuni parazitare (opsonizarea helmintilor și protozoarelor, tropism pentru eozinofile).

Răspunsul imun umoral se caracterizează prin memorie imună, adică, răspunsul anticorpilor la expunerile succesive la un antigen este calitativ și cantitativ diferit de cel la prima expunere.

Răspunsul umoral primar. Când un limfocit B anterior nestimulat (naiv) este activat de către antigen, primul anticorp produs este IgM, care apare în ser după 5-10 zile. Funcție de stimuli adiționali din partea limfocitelor T, alte clase de anticorpi (IgG, IgA și IgE) sunt produse 3-7 zile mai târziu.

Răspunsul umoral secundar. În cazul dacă peste un timp, un limfocit B de memorie este re-expus la același antigen, intervalul de timp dintre expunerea la antigen și producția de anticorpi (perioada de latență) diminuează la câteva ore. În plus, titrul anticorpilor produși este foarte mult sporit și titrul maxim este menținut o perioadă mai îndelungată, iar răspunsul este dominat de anticorpii IgG cu afinitate înaltă. În plus, spre deosebire de răspunsul inițial al anticorpilor, răspunsurile secundare ale anticorpilor nu necesită implicarea limfocitelor T. Aceasta permite generarea rapidă de răspunsuri înalt specifice în cazul re-expunerii la patogen.

IMUNITATEA CELULARĂ

Limfocitele T mediază imunitatea celulară și sunt importante în apărarea contra virusurilor, fungilor și bacteriilor intracelulare. În plus, ele joacă un important rol imunoreglator, orchestrând și reglând răspunsurile altor componente ale sistemului imun.

Precursorii limfocitelor T proveniți din măduva hematogenă sunt direcționați în timus în stare imatură. În timus, fiecare celulă expresează un receptor cu o specificitate unică (receptorul pentru antigen de pe suprafața limfocitului T, receptorul celulei T, TCR - *T cell receptor*). Aceste celule sunt supuse unui proces de selecție riguroasă pentru a se asigura că limfocitele T autoreactive sunt eradicate. Limfocitele T mature părăsesc timusul și expansionează pentru a popula țesutul limfoid periferic.

Se estimează că un individ posedă 10^7 - 10^9 clone de limfocite T, fiecare cu un receptor T unic, asigurând o acoperire cel puțin parțială pentru orice antigen întâlnit. La întâlnirea cu antigenul lor specific ele proliferază și sunt activate pentru a li se atribui funcțiile de helper (CD_{4+}) sau de citotoxicitate (CD_{8+}).

Limfocitele T răspund la antigenele proteice, dar TL nu sunt în stare să le recunoască pe acestea în forma lor nativă. Astfel că, proteinele intacte trebuie să fie scindate în componente peptidice, iar fragmentele polipeptidice să fie legate de un cadru structural pe suprafața celulei prezentatoare de antigen, cunoscut ca și antigene majore de histocompatibilitate (MHC). (Aceste antigene se găsesc pe suprafața celulelor somatice de diferite tipuri, inclusiv pe leucocite, de unde vine un alt nume al lor HLA - *Human Leucocyte Antigen*). În procesul de prelucrare (procesare) și prezentare a antigenului anume complexul peptidă/moleculă MHC este recunoscut de către limfocitele T individuale.

În timp ce toate celulele nucleate au capacitatea de a procesa și prezenta antigenele, celule specializate în prezentarea antigenelor (APC profesionale) sunt celulele dendritice, macrofagele și limfocitele B.

Limfocitele T pot fi divizate în două subgrupuri în baza funcției, recunoașterii moleculelor MHC și expresiei de proteine pe suprafața celulară (CD).

Limfocitele T CD_8 ("citotoxice")

Recunosc peptidele antigenice în asociere cu moleculele HLA clasa I (HLA-A, HLA-B, HLA-C). Peptidele prezentate de limfocitele CD_8 derivă din proteinele endogene, celulele tumorale și din virusurile aflate în celula prezentatoare de antigen (APC).

Limfocitele T CD_8 nimicesc celulele infectate direct prin producția de moleculele formatoare de pori (perforina) sau prin declanșarea apoptozei în celula țintă. Mediază reacțiile de hipersensibilitate de tip întârziat.

Limfocitele T CD_4 ("helper")

Recunosc peptidele prezentate pe moleculele clasa II HLA (HLA-DR, HLA-DP și HLA-DQ) și au funcții mai ales imunoreglatorii. Ele produc citokine și furnizează

semnale co-stimulatorii, care susțin activarea limfocitelor T CD₈ și ajută la producția de anticorpi maturi de către limfocitele B. În plus, interacțiunea lor strânsă cu fagocitele determină producția de citokine de către ambele tipuri de celule.

Limfocitele CD₄, în funcție de citokinele pe care le produc, se împart în sub-tipuri (*figura 14*):

- celulele Th1 produc IL-2, IFN γ și TNF α (aceste citokine în general inhibă creșterea și diferențierea limfocitelor Th2) și susțin dezvoltarea reacțiilor de hipersensibilitate de tip întârziat, în sensul că activează macrofagele și limfocitele T citotoxice;

- celule Th2 secretă IL-4, 5, 6, 10, 13 și promovează răspunsuri alergice, inhibând răspunsurile de tip Th1;

- un alt subset de limfocite CD₄ specializate, cunoscut ca celule reglatorii, este important în reglarea altor celule CD₄ și prevenirea bolilor autoimune.

RĂSPUNSUL INFLAMATOR

Tema II

Inflamația este răspunsul țesuturilor la leziune sau infecție și este necesară pentru repararea normală și vindecare.

Inflamația acută

Inflamația acută este rezultatul interacțiunii rapide și complexe dintre celulele și moleculele solubile ale sistemului imun înăscut. Semnele externe clasice sunt căldura, hiperemia, durerea, tumefierea și limitarea funcțională (*calor, rubor, dolor, tumor, functio lesa*).

Procesul inflamator este inițiat de o leziune locală a țesutului sau de o infecție. Are loc activarea sistemului de coagulare (plachetele, fibrinogenul, factorul XII). Celulele epiteliale lezate produc citokine și peptide antimicrobiene, cauzând infiltrarea precoce cu celule fagocitare. În rezultat, în țesutul inflammat are loc producția de leucotriene, prostaglandine, histamină, kinine, anafilatoxine și sinteza oxidului nitric inductibilă. Rezultă vasodilatarea locală cu creșterea permeabilității vasculare, ceea ce sporește afluxul lichidului și celulelor spre țesutul afectat. În plus, citokinele proinflamatorii produse la locul injuriei au efecte sistemice profunde: IL-1, TNF α și IL-6 acționează pe hipotalamus, provocând febra, precum și stimulează producția proteinelor de fază acută în ficat.

Urmează liza bacteriană (prin acțiunea complementului și neutrofilelor), în lichidul interstițial nimerind bacterii distruse și granulocitele moarte ("puroi"). Inflamația se poate demarca prin depunerea locală de fibrină pentru a proteja gazda.

Antigenele din agentul patogen circulă prin vasele limfatice (în formă solubilă sau deja fixate de către celulele dendritice) pentru a da naștere răspunsului imun adaptiv (se instalează în aproximativ 7-14 zile de la întâlnirea gazdei cu agentul patogen). Are loc activarea limfocitelor T specifice pentru patogenul respectiv și a limfocitelor B cu producția de anticorpi patogen-specifiți, inițial din clasa IgM cu afinitate joasă/moderată și, ulterior, din clasa IgG (sau clasa IgA dacă infecția este pe mucoase) cu o afinitate înaltă.

La rezolvarea infecției contribuie activitatea fagocitară a macrofagelor tisulare.

Proteinele de fază acută

Proteinele de fază acută sunt produse în ficat ca răspuns la stimuli inflamatori și au un spectru larg de acțiune. Proteina C-reaktivă (CRP) și amiloidul seric A pot crește de 1000 ori, contribuind la protejarea gazdei și stimulând repararea și regenerarea. Fibrinogenul joacă un rol esențial în vindecarea rănilor, iar α_1 -antitripsina și α_1 -antichimotripsina controlează cascada proinflamatorie, neutralizând enzimele produse de neutrofilele activate pentru a preveni distrucția tisulară extinsă. În plus, antioxidanții ca haptoglobina și superoxid-dismutaza înlătură radicalii liberi de oxigen, în timp ce valorile crescute de proteine fixatoare de fier (transferina, feritina și lactoferina) micșorează cantitatea de fier accesibil pentru captarea de către bacterii.

Imunoglobulinele nu sunt proteine de fază acută, dar adesea sunt majorate în inflamația cronică.

Rezolvarea inflamației

Rezoluția unui răspuns inflamator este crucială pentru vindecarea normală. Aceasta implică temperarea stimulilor inflamatorii și repararea leziunii tisulare. Neutrofilele extravazate suferă apoptoză și sunt fagocitate de macrofage, de rând cu reziduurile microorganismelor. Macrofagele sintetizează colagenază și elastază, care distrug local țesutul conjunctiv și contribuie la înlăturarea reziduurilor. Citokinele derivate din macrofage, inclusiv TGF β și factorul de creștere derivat plachetar (PDGF), atrag fibroblaștii și promovează sinteza de colagen nou, în timp ce factorii angiogenici stimulează formarea de vase noi.

Sepsisul și șocul septic

Șocul septic este manifestarea clinică a inflamației devenite necontrolabilă. Insuficiența mecanismelor inhibitorii normale rezultă în producție excesivă de citokine proinflamatorii de către macrofage, cauzând hipotensiunea, hipovolemia, diminuarea perfuziei și edemul tisular. În plus, activarea necontrolată a neutrofilelor

cauzează eliberarea de proteaze și de radicali liberi de oxigen în vasele sanguine, afectând endoteliul vascular și sporind și mai mult permeabilitatea capilară. Activarea directă a cascadei de coagulare și distrugerea celulelor endoteliale conduc la formarea de cheaguri în interiorul vaselor afectate. Consecințe clinice sunt colapsul cardiovascular, sindromul detresei respiratorii acute, coagularea intravasculară diseminată, insuficiența multiplă de organe și, adeseori, decesul. Șocul septic cel mai frecvent rezultă din infecția cu bacterii Gram-negative, deoarece lipopolizaharidele sunt deosebit de eficiente în activarea cascadei inflamatorii.

Inflamația cronică

În cele mai multe cazuri, dezvoltarea unui răspuns imun activ conduce la înlăturarea sau controlul stimulului inflamator cu leziune locală minimă. Dacă eliminarea nu se reușește, poate rezulta inflamația cronică. Microorganismele persistente stimulează acumularea perpetuă de neutrofile, de macrofage și activează limfocitele T. Dacă la aceasta se asociază depunerea locală de țesut conjunctiv fibros, se poate forma granulomul. Granuloamele sunt caracteristice pentru infecția tuberculoasă, în care microorganismul este protejat de către un perete robust de celule, care îl apără de nimicire, în ciuda fagocitozei.

RĂSPUNSUL IMUN

Tema III

Răspunsul imun este un proces complex, indus de pătrunderea unui Ag.

Antigenul este substanța capabilă să provoace un răspuns al sistemului imun și să reacționeze cu un anticorp sau cu un limfocit T sensibilizat. Capacitatea unui antigen de a provoca un răspuns imun este denumită *imunogenitate*, iar capacitatea lui de a reacționa cu un anticorp se numește *antigenitate*.

Substanțele cu greutatea moleculară mică (de exemplu, medicamente) nu sunt imunogene, dar pot deveni imunogene după legarea cu o proteină purtătoare (*carrier*) și sunt denumite haptene. Deși ele nu pot evoca un răspuns imun atunci când sunt injectate singure (fără *carrier*), ele singure pot reacționa cu anticorpii (formați contra complexului haptena + *carrier*).

Imunogenitatea este un fenomen complex, care depinde nu doar de proprietățile fizice ale antigenului, dar și de starea gazdei, calea de administrare și metoda de imunizare.

Răspunsul imun are loc în organele limfoide secundare și prevede implicarea mai multor celule (APC, limfocite T, limfocite B *etc.*) și a substanțelor solubile (citokine).

Consecințele unui răspuns imun:

- imunitate (umorală, celulară);
- memorie imunologică;
- hipersensibilitate (imediată, tardivă);
- toleranță imunologică;
- paralizie imunologică.

Anticorpii sunt efectorii principali ai imunității umorale, iar limfocitele Th1, Tc și macrofagele activate - efectorii imunității celulare. Imunitatea umorală este eficace contra bacteriilor non-invazive (extracelulare), a virusurilor în poziție extracelulară și contra toxinelor. Imunitatea celulară intervine în special contra paraziților intracelulari (bacterii, virusuri aflate liber în citoplasmă, bacterii facultativ intracelulare) și celulelor proprii modificate (tumorale).

Etapele unui răspuns imun

1. Întâlnirea Ag cu celulele prezentatoare de antigen (are loc în funcție de poarta de intrare a microorganismelor).

2. Recunoașterea specifică a Ag. Se produce în organele limfoide secundare fiind asigurată de limfocitele B și T naive prin receptorii pentru Ag (BCR, TCR). Limfocitele B pot recunoaște epitopi superficiali conformaționali ai moleculelor native de Ag. Limfocitele T recunosc doar epitopi lineari din Ag proteice prezentate de APC în asociație cu moleculele MHC.

3. Activarea, proliferarea și diferențierea limfocitelor T sau B în celule efectoare și în celule B sau T memorie. Coordonarea acestor procese este asigurată de contacte celulare directe și de citokine, eliberate de diverse celule.

4. Realizarea efectului (neutralizare, opsonizare, liză *etc*). Se produce la locul infecției.

Răspunsul imun umoral

Reprezintă o formă a imunității achiziționate asigurată de Ac. Are funcția de neutralizare și eliminare a microbilor extracelulari și a toxinelor microbiene. Joacă un rol important în protecția contra microbilor ce posedă capsule polizaharidice sau componente lipidice. În acest proces participă Ag, APC, limfocitele T CD₄, limfocitele B.

Fazele răspunsului imun umoral

I. *Întâlnirea antigenului cu limfocitele B.* Are loc în organele limfoide secundare. Dacă Ag pătrunde direct în sânge, întâlnirea are loc în splină, dacă Ag penetrează prin tractul respirator - în amigdale și țesutul limfoid BALT, dacă Ag penetrează în tractul intestinal - în GALT, iar dacă Ag pătrunde prin tegument - întâlnirea are loc în țesutul limfoid asociat tegumentului.

II. *Recunoașterea epitopilor unui antigen de către receptorul specific (BCR)* de pe suprafața limfocitelor B naive (selecția clonală) și activarea lor. Limfocitele B naive recunosc epitopii prin intermediul moleculelor de IgM și IgD (BCR) de pe suprafața lor, capabile să lege epitopi, omologi cu forma complementară.

Antigenele T-independente (polizaharide, LPS, lipide) la fixarea lor pe BCR activează direct limfocitul B (BL se comportă ca o celulă imunocompetentă).

La interacțiunea BCR cu antigenul T-dependent (proteine), limfocitul B naiv se comportă ca o APC (înglobarea Ag, degradarea lui, selectarea peptidelor antigenice și prezentarea pe suprafața celulară a complexului peptid/MHC II pentru a fi recunoscute de limfocitele T CD₄).

Primul semnal activator reprezintă interacțiunea BCR cu epitopul antigenului corespunzător. Semnale secundare intervin ulterior (de exemplu, fixarea pe limfocitul B a fracției C3d a complementului). Astfel, limfocitul B naiv este activat, fiind capabil să producă cantități mari de molecule MHC II, molecule co-stimulatoare și receptori pentru citokinele produse de limfocitele Th.

III. *Proliferarea limfocitelor B activate și diferențierea lor*

După activarea limfocitului B de un antigen T-independent urmează proliferarea lui într-o clonă de celule identice (expansiunea clonală) și diferențierea în plasmocite, care vor sintetiza și secreta Ac din clasa (izotipul) IgM; memoria imunologică lipsește.

Dacă limfocitul B a fost activat de un Ag T-dependent, stimularea proliferării se va produce numai prin interacțiunea dintre limfocitul B activat și limfocitul Th activat de același Ag. Limfocitul B și limfocitul T au aceeași specificitate antigenică, doar că BL recunoaște epitopi nativi (conformaționali), iar limfocitul Th recunoaște fragmente peptidice ale acestui Ag.

Producerea limfocitelor Th are loc de asemenea în organele limfoide secundare (zonele timo-dependente - cortexul parafolicular, zona interfoliculară), unde limfocitele T CD₄ naive interacționează cu peptidul antigenic de pe APC, urmând activarea, proliferarea și diferențierea lor în limfocite efectoare (Th1, Th2), producătoare de citokine. Th migrează spre foliculii limfoizi, la bordura cărora are loc întâlnirea lor cu limfocitul B activat de Ag. Complexul TCR/CD₄ de pe limfocitul Th recunoaște complexul peptid/MHC II de pe limfocitul B activat. Ulterior se formează alte legături co-stimulatoare (B₇/CD₂₈, CD₄₀/CD_{40L}). Astfel, limfocitele Th stimulate devin capabile să secrete citokine, care vor acționa asupra limfocitului B activat. Aceste citokine induc proliferarea limfocitelor B activate, stimulează diferențierea lor în plasmocite secretoare de anticorpi IgM cu paratopul (centrul activ) identic cu BCR de pe limfocitul B (un plasmocit sintetizează 2000 Ac/sec).

Sub influența citokinelor produse de limfocitele Th unele BL pot să se diferențieze în plasmocite secretoare de Ig din alte clase (*comutație izotipică*): a interferonului gama - în IgG₁, IgG₃; a interleukinei 4 (IL-4) - în IgG₄, IgE; a factorului TGFβ - în imunoglobuline de clasa A (IgA).

Plasmocitele rămân în organele limfoide periferice, iar Ac secretați pătrund în circulația sanguină. Unele plasmocite migrează spre măduva osoasă, continuând să producă Ac timp îndelungat (luni, ani), chiar după eliminarea Ag. În caz de infecție a mucoaselor, plasmocitele se vor afla la nivelul mucoaselor (în *lamina propria*), producând Ac (sIgA), care vor fi transportați la suprafața mucoaselor.

O parte din BL activate se transformă în celule memorie. Limfocitele B memorie nu secretă Ac, ele circulă prin sânge și supraviețuiesc mai multe luni sau ani, fiind gata să reacționeze la o pătrundere repetată a antigenului.

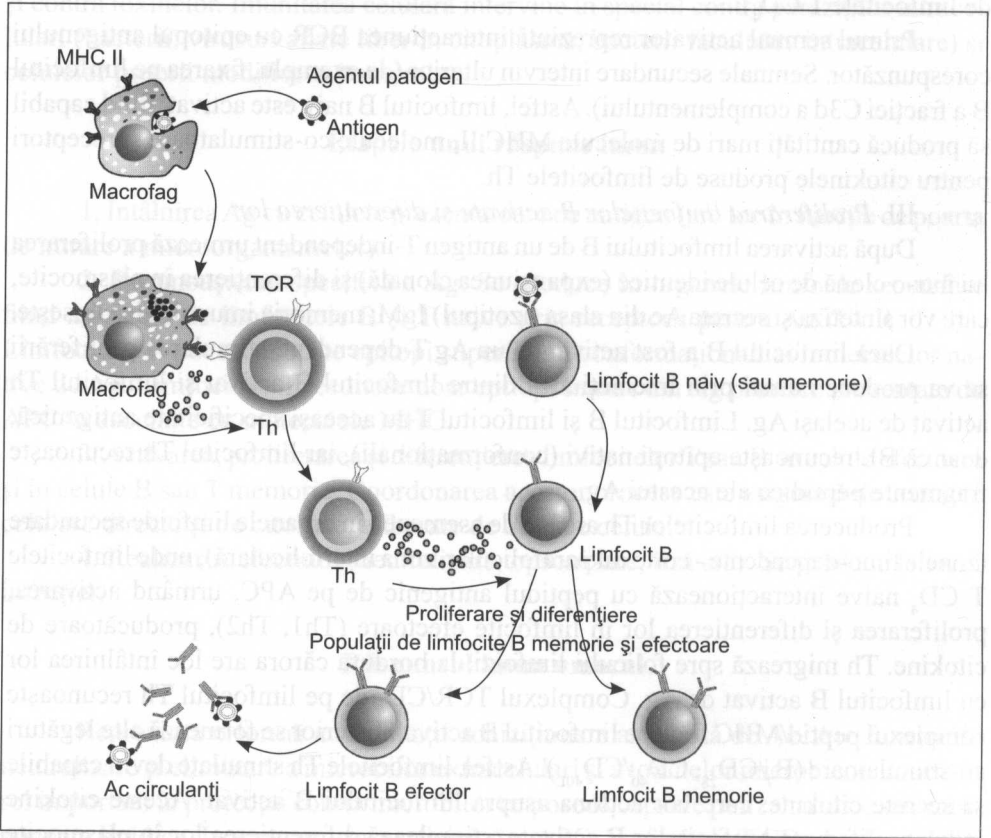


Fig. 11

Limfocitele B.

Limfocitele B naive produc anticorpi, care sunt translați pe suprafața celulară de care rămân aderați. Limfocitul B difundează în sânge, unde va găsi antigenul specific, fapt ce stimulează proliferarea clonală. Limfocitul B trebuie să recepționeze un semnal interleukinic de la un limfocit T helper, care este deja activat de către o celulă prezentatoare de antigen (APC, macrofag în exemplul nostru). Acesta (Th) stimulează diviziunea rapidă a celulelor B. Apoi populația de celule B se diferențiază în limfocite B memorie și efectoare. Limfocitele B efectoare, la rândul lor, produc o cantitate mare de anticorpi liber circulanți, care atunci când vin în contact cu antigenul, se comportă ca opsonine, favorizând fagocitoza.

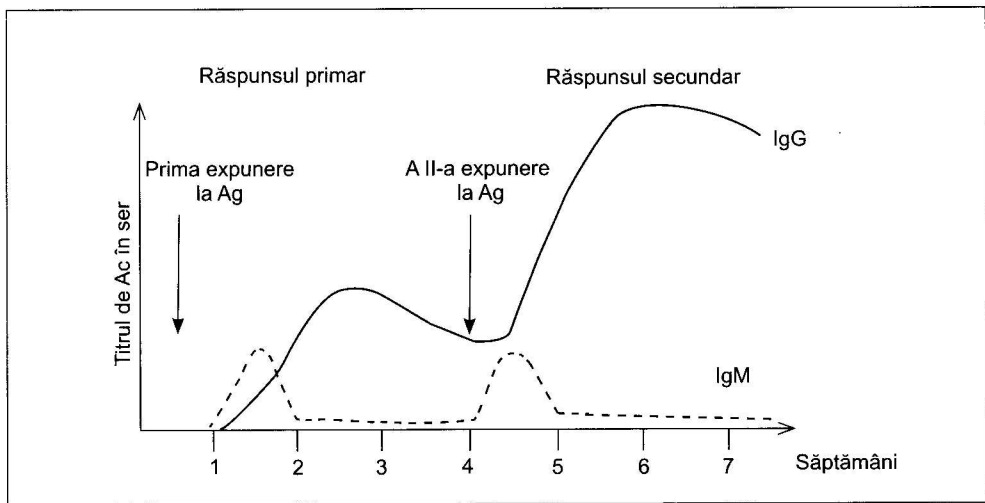


Fig. 12

Răspunsul imun primar și secundar.

La o expunere primară la un antigen (Ag) este nevoie de câteva zile pentru ca anticorpii (Ac) specifici să fie detectați în sânge. IgM este produsă înaintea IgG, însă răspunsul este de durată scurtă, astfel încât detectarea în ser a IgM indică o infecție recentă. Nivelul IgG crește în circa 10-14 zile după infecție. Concentrația finală a IgG și viteza declinului este variabilă și depinde de caracteristicile individuale ale agentului patogen, de concentrația acestuia precum și de specificul macroorganismului în elaborarea unui răspuns imun. La a II-a expunere la același Ag, concentrația de IgG crește mult mai rapid și la valori mai înalte. Acesta este principiul pe care se bazează vaccinările și necesitatea în revaccinare pentru a asigura o protecție mult mai înaltă față de un anumit agent infecțios.

IV. *Efectul interacțiunii dintre Ag și Ac în vivo* depinde de natura Ag și de tipul de Ac și se poate manifesta prin:

- opsonizarea bacteriilor și intensificarea fagocitozei;
- activarea complementului pe cale clasică, determinând citoliză (inclusiv bacterioliză) sau opsonizare;
- neutralizarea toxinelor, enzimelor;
- inhibiția adeziunii bacteriilor, virusurilor (IgA);
- neutralizarea virusurilor extracelulare;
- imobilizarea bacteriilor și protozoarelor;
- citotoxicitate mediată celular anticorp-dependentă (ADCC): celulele acoperite de Ac sunt distruse de celulele NK.

Răspunsul umoral primar (la primul contact cu Ag) parcurge câteva faze.

Faza I, *de latență*, durează 4-7 zile, până la apariția primilor Ac. În acest timp are loc recunoașterea, procesarea Ag, diferențierea T și B limfocitelor.

În a II-a fază, *logaritmică*, titrul Ac crește vertiginos, atingând maximum în a 10-15-a zi. Inițial are loc producerea IgM, peste 4-5 zile - producerea de IgG sau de alte izotipuri de Ig (prin comutație de clasă sub influența citokinelor produse de Th).

Faza a III-a, *de producere maximă a Ac*, are o durată variată în funcție de Ag.
 Faza a IV-a (*de declin, de diminuare a titrului de anticorpi*) are o durată diferită.
 Se consideră că în cazul antigenelor proteice durează săptămâni, antigenelor polizaharidice - luni, iar în cazul antigenelor virale - ani).

Răspunsul imun primar induce formarea celulelor B de memorie.

Răspunsul umoral secundar (la un contact repetat cu același Ag).

Este asigurat de BL-memorie. Perioada de latență este mult mai scurtă (ore), ascensiunea titrului de anticorpi este rapidă și titrul maxim de Ac se menține mult mai îndelungat. Anticorpul produși au o afinitate crescută față de Ag și sunt de clasa IgG.

Răspunsul imun celular

Rolul răspunsului imun celular este de a elimina microbi, care pot supraviețui în vacuolele fagocitare sau în citoplasma celulelor infectate.

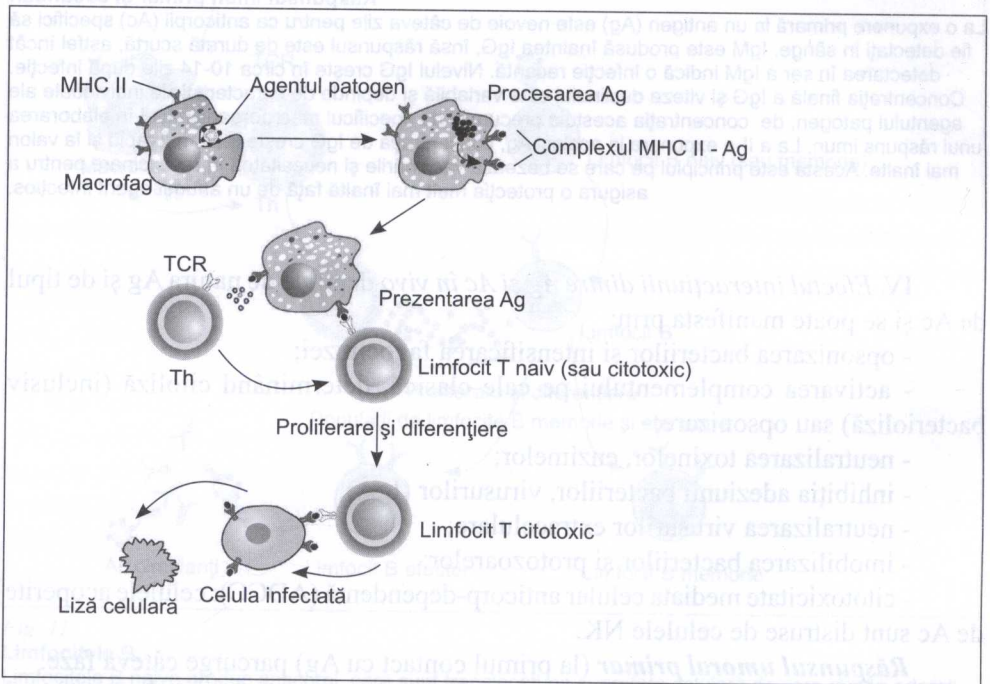


Fig. 13

Limfocitele T.

Limfocitele T realizează contactul cu celulele prezentatoare de antigen (APC). Această legătură stimulează diviziune celulară rapidă și diferențiere în limfocite T memorie și efectoare. Limfocitele efectoare T helper secretă interleukine, care stimulează atât limfocitele T, cât și limfocitele B să se dividă și să se diferențieze. Celulele T efectoare citotoxice recunosc celulele infectate prin intermediul complexului MHC-antigen. Acestea distrug apoi celula prin intermediul perforinelor și a altor molecule.

Acest tip de imunitate este asigurat de limfocitele T, care au 2 modele de comportament:

- limfocitele T CD₄ prin intermediul citokinelor activează fagocitele pentru ca ele să distrugă microbii ce se află în fagozomi;
- limfocitele T CD₈ prin contact direct distrug orice celulă ce conține microorganisme (bacterii, virusuri) în citoplasmă, eliminând astfel rezervorul infecției.

Dezvoltarea răspunsului imun celular

I etapă - Captarea și procesarea antigenelor proteice

Procesul are loc la porțile de intrare a antigenelor. APC profesioniste (macrofage, DC) captează antigenul (exemplu: celule infectate cu virus sau cu bacterii intracelulare aflate în vezicule). După fragmentarea și procesarea antigenelor proteice în fagozomi sau/și proteozomi, peptidele vor fi asociate cu moleculele MHC și expuse pe suprafața APC (peste 250 000 complexe per celulă). Aceeași APC poate prezenta concomitent peptide antigenice provenite din citoplasmă (în complex cu MHC I) sau din vacuole (în complex cu MHC II). APC cu limfă sunt transportate în ganglionii limfatici, unde ele vor fi capabile să prezinte Ag limfocitelor T naive.

II etapă - Recunoașterea epitopilor Ag de către TCR al limfocitului T naiv și activarea lui

TCR și co-receptorii CD₄ și CD₈ de pe limfocitele T naive recunosc complexul format din antigene peptidice și MHC de pe suprafața APC (de exemplu, APC care au captat celule infectate cu virus). Această recunoaștere constituie primul semnal de activare a limfocitelor T. Activarea completă a limfocitelor T depinde de recunoașterea moleculelor de co-stimulare de pe APC "profesioniste" de către receptorii de pe limfocitele T (de exemplu, B₇/CD₂₈, CD₄₀/CD_{40L}). În unele infecții virale activarea limfocitelor T CD₈ necesită activarea concomitentă a limfocitelor T CD₄.

III etapă - Proliferarea limfocitelor T (expansiunea clonală) și diferențierea lor

După activare, limfocitele T, în particular T CD₄, secretă rapid (2 ore) mai multe citokine (în special IL-2) și exprimă receptori pentru IL-2. În consecință, IL-2 produsă de un limfocit T se leagă de receptorul aceluiași TL, stimulând proliferarea lui. Limfocitele T CD₈ produc cantități mici de IL-2 și pentru proliferare necesită colaborarea cu limfocitele T CD₄ activate în apropiere, care produc IL-2.

Proliferarea începe la 2 zile de la activarea limfocitelor și se produce rapid (peste o săptămână după infectare până la 10-20% din toate limfocitele din organele limfatice secundare pot fi specifice pentru un antigen).

Paralel cu proliferarea are loc și diferențierea limfocitelor T naive în limfocite/celule efectoare, cu funcția de eradicare a infecției. Limfocitele T CD₈ activate se diferențiază în celule efectoare Tc, capabile să omoare celulele infectate sau celulele tumorale care exprimă antigenul.

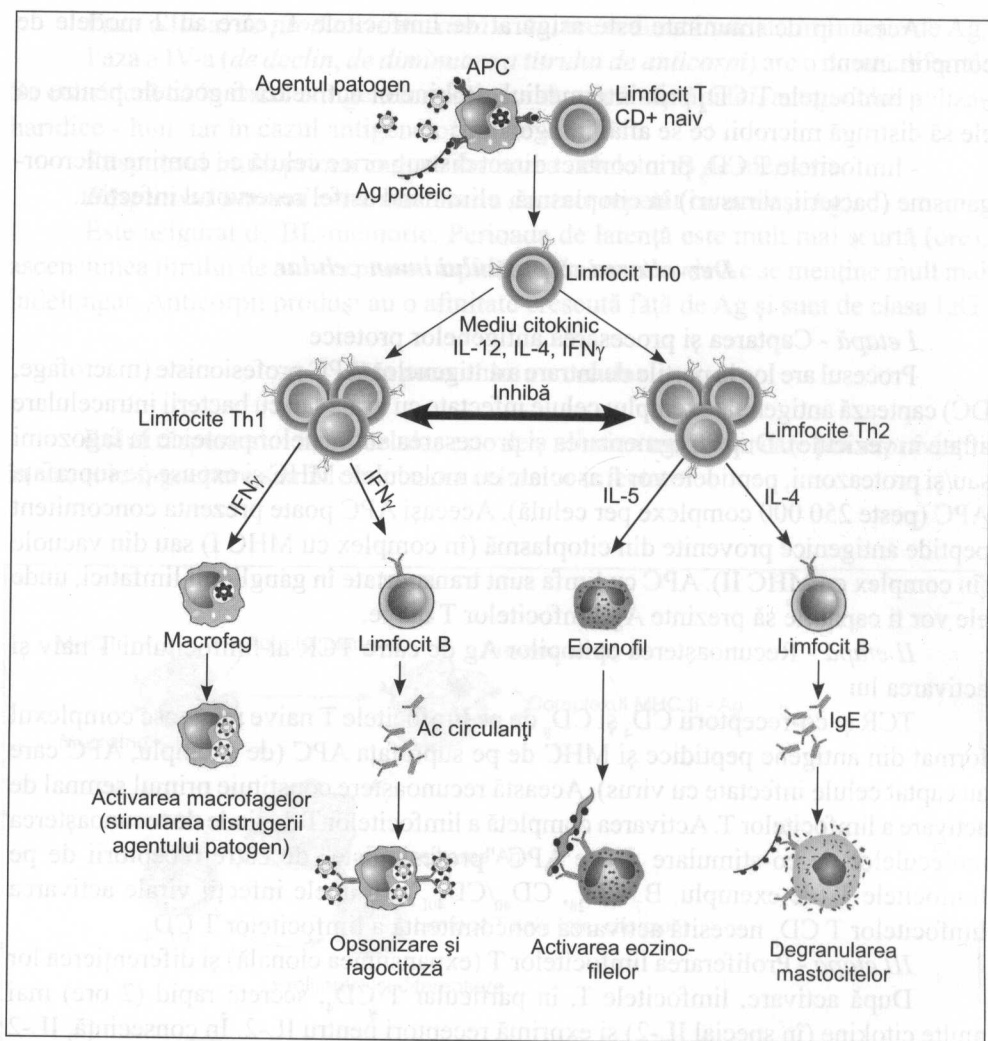


Fig. 14

Răspunsul imun mediat de celulele T helper.

După activare, celula T naivă (CD $_4^+$) devine Th0, pentru că are caracteristicile citokinice atât ale Th1, cât și ale Th2. La o stimulare ulterioară, Th0 se diferențiază fie în Th1, fie în Th2, divizarea în aceste 2 grupe fiind efectuată în funcție de profilul citokinic, pe care îl produce fiecare tip de limfocite. Dacă celula Th secretă preponderent IL-2 și IFN γ , atunci este o celulă Th1, iar dacă produce preponderent IL-4, IL-5, IL-10, atunci este numită Th2.

Diferențierea în Th1 față de Th2 se efectuează în dependență de ambianța citokinică, de natura antigenului, de caracterul contactului cu APC. Astfel, IFN γ stimulează producerea de Th1, iar IL-10 și IL-4 inhibă proliferarea acestor populații de celule. Totodată IL-4 stimulează populația de Th2, iar IFN γ o inhibă.

Citokinele secretate de Th1 activează macrofagele, NK, producerea de Ac opsonizanți (imunitatea mediată celular). Citokinele produse de Th2 activează imunitatea umorală, totodată inhibând activarea macrofagelor. Ambele populații de celule posedă mecanisme, care le asigură auto-perpetuarea răspunsului imun (pe cale Th1 sau Th2).

Limfocitele T CD₄ activate se diferențiază în limfocite efectoare Th, producătoare de citokine. Profilul citokinelor este determinat de semnalele primite de limfocitele T CD₄ naive la interacțiunea cu APC.

Astfel, macrofagele și celulele dendritice răspund la prezența bacteriilor și virusurilor fagocitate, producând citokina IL-12, care favorizează diferențierea limfocitelor T CD₄ în subpopulația Th1.

Celulele efectoare părăsesc organele limfoide periferice și migrează spre țesutul infectat, unde, recunoscând Ag, vor fi capabile să elimine infecția.

Unele limfocite T se diferențiază în limfocite T memorie, cu durată de viață lungă, inactivate funcțional, dar gata să reacționeze rapid la o nouă expoziție la același microb (răspuns celular secundar).

IV etapă - Realizarea efectului

Limfocitele efectoare Tc acționează distrugând direct celulele infectate. Citotoxicitatea este rezultatul contactului specific direct dintre clona de Tc și ținta lor (celule infectate cu virus sau bacterii intracelulare, celule tumorale). Celulele infectate prezintă pe suprafața sa peptide antigenice asociate cu moleculele MHC I, fiind recunoscute de către TCR și CD₈ de pe limfocitele Tc.

Reacția citotoxică începe printr-un contact membranar dintre Tc și celula-țintă. Apoi limfocitele Tc eliberează perforine, care se inserează în membrana celulei-țintă, formând pori. Paralel, limfocitul Tc secretă enzime (granzime), care penetrează în citoplasma celulei prin pori, inducând apoptoza ei.

Limfocitele Th1 stimulează înglobarea și distrugerea microbilor de către fagocite, un element esențial al imunității celulare. Mecanisme: Th1 produc citokine, în special IFN γ , care este un activator puternic al macrofagelor, stimulând capacitatea lor de a distruge patogeni intracelulari. De asemenea, IFN γ activează limfocitele B, stimulând producerea opsoninelor, care favorizează ingestia microbilor de către fagocite. Macrofagele activate secretă citokine (TNF și IL-1) și chemokine, care recrutează neutrofilele, monocitele și limfocitele T efectoare la locul infecției.

Răspunsul imun exagerat de puternic sau prelungit poate cauza leziune semnificativă a țesuturilor adiacente. Acestea sunt cunoscute ca răspunsuri de hipersensibilitate și pot implica mecanisme mediate de anticorpi sau mediate celular.

MECANISMELE REACȚIILOR ALERGICE

Tema IV

Reacțiile alergice (de hipersensibilitate) survin la persoane imunizate anterior, față de un antigen, la momentul re-expunerii la același antigen, similar cu orice reacție imună normală. Deosebirea constă în natura inofensivă a antigenului și în intensitatea excesivă a reacției, capabile să producă leziune tisulară și suferință serioasă.

Antigenele în aceste reacții sunt denumite *alergene*, persoana care edifică un răspuns imun împotriva lor, este numită *sensibilizată* (și nu imunizată), iar reacția imună excesivă este *alergică* (sau de hipersensibilitate).

Clasificarea reacțiilor de hipersensibilitate

Reacțiile de hipersensibilitate sunt grupate în patru tipuri în conformitate cu mecanismele efectoare prin care ele sunt produse (Gel și Coombs). Efectori pentru tipurile I, II și III de reacții de hipersensibilitate sunt molecule de anticorpi, iar reacțiile de tipul IV sunt mediate prin limfocite T antigen-specifice.

Reacțiile de hipersensibilitate tipul I (figura 15) sunt declanșate de interacțiunea antigenului cu IgE antigen-specifice legate de receptorii (FcεRI sau FcγRIII) pe mastocite, care cauzează activarea mastocitelor cu eliberarea de mediatori chimici, ce induc leziunile (*hipersensibilitate mediată prin IgE*). Antigenele sunt solubile (sau cu un grad mare de solubilitate), mai ales de natură proteică.

Reacțiile de hipersensibilitate tipul II (figura 16) sunt mediate de alte clase de imunoglobuline, mai ales IgG, iar antigenele sunt asociate celulelor sau matricei extracelulare (reacții citotoxice). Distrugerea celulelor țintă se produce fie prin activarea complementului, fie prin acțiunea citolitică sau fagocitară a altor celule (efectoare), care posedă receptori de membrană (FcγRIII) pentru imunoglobulinele respective.

Reacțiile de hipersensibilitate tipul III (figura 17) la fel sunt cauzate de imunoglobuline de clasele IgG și IgM, dar îndreptate contra unor antigene solubile, cu care formează complexe imune. Depozitarea complexelor imune în unele țesuturi activează complementul și PMN, producând leziuni inflamatorii (hipersensibilitate mediată prin complexe imune).

Reacțiile de hipersensibilitate tipul IV (figura 18) sunt mediate de limfocitele T (hipersensibilitate mediată celular) și se împart în 2 subtipuri. Subtipul 1 - antigenul este solubil și leziunile sunt generate de activarea limfocitului Th1, care eliberează mediatori proinflamatori și activează macrofagele. Subtipul 2 - antigenele sunt asociate celulelor și distrugerea lor se realizează de către limfocitele T citotoxice (Tc).

Hipersensibilitatea în boli autoimune

Toate tipurile de hipersensibilitate (cu excepția tipului I) se pot constata și în afecțiunile autoimune.

Bolile autoimune cauzate de anticorpi îndreptați împotriva suprafeței celulare sau antigenelor din matricea extracelulară corespund cu reacțiile de hipersensibilitate tip II. Exemple pot fi anemia hemolitică autoimună (Ac împotriva antigenelor de pe suprafața celulară a hematiilor, mai frecvent antigenul Rh), purpura trombocitopenică autoimună (Ac împotriva antigenelor de suprafață plachetari), boala Graves (Ac împotriva receptorului pentru hormonul tiroidostimulant; anticorpul stimulează receptorul), miastenia (Ac împotriva receptorului pentru acetilcolină; anticorpul blochează receptorul, împiedicând transmiterea neuromusculară), sindromul Goodpasture (Ac împotriva antigenelor matricei extracelulare, mai exact, împotriva lanțului α_3 al collagenului de tip IV al membranei bazale), pemfigusul vulgar (Ac împotriva caderinei din epiderm).

Bolile autoimune cauzate de formarea complexelor imune solubile cu depozitarea lor în țesuturi corespund cu tipul III de hipersensibilizare. Exemple sunt crio-globulinemia esențială mixtă (complexe imune ce includ IgG a factorului reumatoid, cu sau fără antigene ale virusului hepatitei C), lupusul eritematos sistemic (complexe imune, în care autoantigene devin propriul ADN, ribozomii, ribonucleoproteinele).

Bolile autoimune provocate de limfocitele T efectoare corespund tipului IV de hipersensibilizare, exemple fiind artrita reumatoidă (limfocitele T sensibilizate contra unui antigen necunoscut din membrana sinovială), scleroza în plăci, diabetul zaharat insulinodependent. De regulă, mai multe mecanisme patogenice sunt implicate într-o boală autoimună.

Hipersensibilitatea de tip I

Reacțiile de hipersensibilitate de tipul I (anafactice, tip reaginic, hipersensibilitate de tip imediat) sunt declanșate de interacțiunea antigenului (de obicei, un produs inofensiv) cu IgE antigen-specifice legate de receptorii (FcεRI) pe mastocite, proces, care cauzează degranularea mastocitelor.

Astfel că, obligatoriu este cel puțin un contact precedent al organismului cu antigenul respectiv, care să fi condus la elaborarea de anticorpi de clasa IgE în cantități mari (*sensibilizare*). Acești anticorpi, datorită citofiliei (proprietatea de a se lega de receptorii de mare afinitate de pe suprafața mastocitelor și bazofilelor - FcεRI) sunt fixați de mastocite/bazofile. La un contact ulterior cu același antigen se produce, la suprafața celulelor, reacția imună specifică antigen (alergen)/anticorp (IgE). Atunci când molecula de Ag se leagă de minimum 2 molecule de IgE alăturate, realizând un fel de punte (legare încrucișată), se produce activarea mastocitelor/bazofilelor cu degranularea lor și eliberarea mediatorilor (*fig. 15, fig. 19*). Acțiunea mediatorilor poate fi în vecinătatea locului de eliberare (manifestări locale), iar pătrunderea în circulație în cantități mari poate produce efecte sistemice cu risc vital (șoc anafilactic, bronhospasm, edem laringian *etc.*).

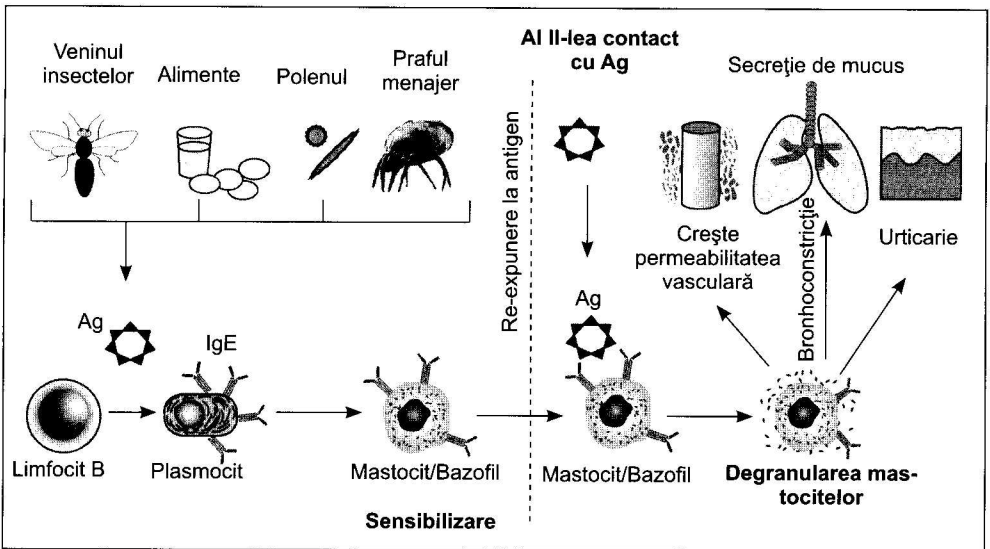


Fig. 15

Reacția de hipersensibilitate de tip I (de tip imediat).

Unele alergene (antigene), precum veninul insectelor, unele alimente, polenul, praful menajer (acarieni) pot induce formarea de IgE la indivizii cu predispoziție (atopici). Anticorpii IgE se leagă de mastocite (sensibilizare). Dacă individul este re-expus la alergen, acesta este legat de IgE de pe suprafața mastocitelor anterior sensibilizate, generând eliberarea de mediatorii (histamina, kininogenul *etc.*), care induc vasodilatare, contracția musculaturii netede, secreție de mucus, edem și/sau erupții cutanate (urticarie/angioedem).

La activarea mastocitelor/bazofilelor imediat se eliberează din granule pre-formate histamina, serotonina (din bazofile, dar în special din trombocite), enzime proteolitice și proteoglicani (heparina), factori inflamatori ai anafilaxiei, peroxidaze. Foarte rapid sunt sintetizați și eliberați în sânge mediatori nou-formați: metaboliții acidului arahidonic (prostaglandine, tromboxani, leucotriene), factorul de activare a plachetelor (PAF), metaboliți toxici ai oxigenului, adenzina, bradikinină. La fel se sintetizează și se eliberează citokine (care sunt foarte importante pentru faza tardivă a reacției alergice): IL-3, 4, 5, 6, 11, GM-CSF, TNF α . Reacția alergică inflamatorie imediată, inițiată de produsele mastocitelor, este urmată de un răspuns de fază tardivă, care implică recrutarea și activarea eozinofilelor, bazofilelor și limfocitelor Th2.

Eozinofilele, atrase de factorii chemotactici mastocitari și menținute la locul producerii reacției alergice, rapid eliberează proteine cationice citotoxice (proteina bazică majoră, proteina cationică eozinofilică, peroxidaza și colagenaza) și, pe o perioadă mai lungă, produc citokine (IL-3, IL-5 și GM-CSF), chemokine (IL-8), prostaglandine și leucotriene, care activează celulele epiteliale, leucocitele și eozinofilele să sporească inflamația locală și leziunea tisulară.

Efectele hipersensibilității de tip I

Efectele imediate apar în decurs de câteva minute (10-20 min) și sunt generate atât de mediatorii preformați (histamina), cât și de cei neformați rapid (PAF, leucotriene, PG, radicalii de oxigen). Ele includ contracția mușchilor netezi (spasm), vasodilatație (eritem), sporirea permeabilității vasculare (edem), hipotensiune, hipersecreție de mucus, prurit.

Efectele tardive apar după 2-8 ore prin acțiunea mediatorilor inflamației: infiltrație celulară cu eozinofile, neutrofile și limfocite Th activate; depunerea de fibrină; edem, infiltrația cu macrofage și fibroblaste; distrugerea țesutului, descumarea celulelor, secreția de mucus; fibroza subepitelială.

Astfel că, formele clinice prin care se manifestă hipersensibilitatea de tip imediat sunt: șocul anafilactic (colaps, edem Quincke) declanșat mai frecvent de medicamente sau veninuri, alergiile de mucoase (conjunctivită, rinită, astmul bronșic), declanșate de pneumoalergene și alergiile cutanate (urticaria, dermatita atopică).

Hipersensibilitatea tip II

Hipersensibilitatea tip II (citolică, citotoxică) este mediată de anticorpi contra antigenelor de pe suprafața celulară (mai rar din matricea extracelulară). Deoarece Ac se leagă de antigene prin intermediul fragmentelor Fab (*figura 16*), fragmentul Fc rămâne liber și activează sistemul complementului și citotoxicitatea anticorpendentă.

Modificarea chimică a suprafeței celulei (sau antigenelor din matrice) generează epitopi "străini", la care sistemul imun nu este tolerant. Limfocitele B răspund la

această provocare antigenică prin producerea de IgG, care se leagă de aceste celule modificate și le fac susceptibile la distrucția prin activarea complementului, fagocitoză și citotoxicitate anticorp-dependentă.

În clinică acest fenomen se observă atunci, când unele medicamente interacționează cu elementele figurate sanguine și le alterează antigenele celulare. Anemia hemolitică cauzată de distrucția imun-mediată a hematiilor și trombocitopenia cauzată de distrucția plachetelor sunt exemple de efecte adverse ale medicamentelor,

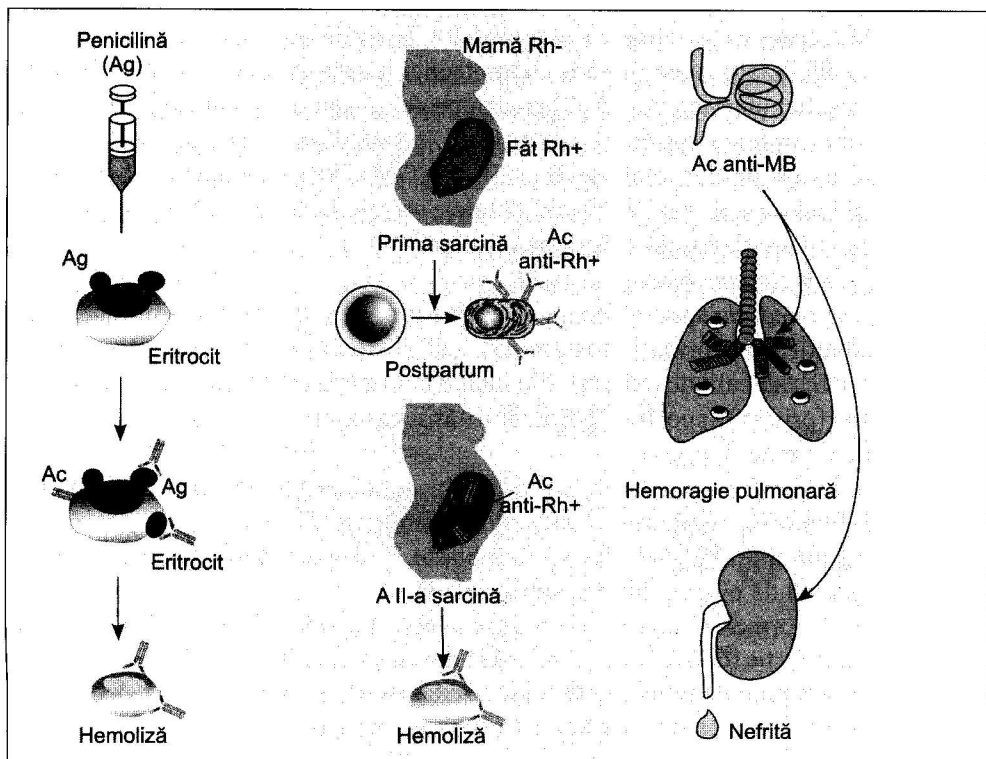


Fig. 16

Reacția de hipersensibilitate de tip II (reacție citotoxică).

Reacția imună ce apare la antigenele (Ag) eritrocitare în timpul sarcinii este un exemplu tipic de reacție de tip II. Fătul Rh+ (Ag eritrocitar moștenit de la tatăl Rh+) poate induce o reacție imună la mama Rh- (la care lipsește Ag eritrocitar). Sensibilizarea organismului mamei, de regulă, are loc în timpul nașterii, când eritrocitele fetale vin în contact cu sistemul imun matern. La orice sarcină ulterioară cu făt Rh+, anticorpii (Ac) anti-Rh+ de clasă IgG de la mamă pot traversa placenta și cauza liză severă a eritrocitelor fetale.

Un alt exemplu de acest tip de reacție este atunci, când un medicament (ex.: penicilina) se leagă de eritrocite. Anticorii împotriva penicilinei provoacă liză eritrocitară.

Anticorpii anti-MB glomerulară se pot forma pe parcursul unui proces inflamator în rinichi. Leziunea pulmonară manifestată prin hemoragie pulmonară și proces inflamator în rinichi (glomerulonefrită) poate apărea ca urmare a reacției încrucișate a acestor Ac cu membrana bazală pulmonară (sindromul Goodpasture).

apărute prin reacții de hipersensibilitate de tip II. Moleculele medicamentului se leagă covalent de suprafața hematiilor sau plachetelor. Această modificare a proteinelor umane creează noi epitopi care, la un subgrup mic de persoane, sunt recunoscute drept antigene străine de către sistemul imun, fiind stimulată producția de anticorpi IgM și IgG reactivi cu conjugatele dintre medicamente și proteina suprafeței celulare. IgG penicilin-specific se leagă de proteinele modificate de penicilină de pe hematii. Legarea acestor anticorpi de celulele sanguine declanșează cascada complementului. Activarea componentelor complementului C1 până la C3 rezultă în legarea covalentă a C3b de membrana hematiilor și face hematiile circulante susceptibile la fagocitoza de către macrofagele purtătoare de receptori FcγR și de receptori pentru complement în splină sau în ficat. Activarea componentelor complementului de la C1 la C9 și formarea complexului de atac al membranei cauzează liza intravasculară a hematiilor.

Factorii predispozanți pentru reacțiile de hipersensibilitate tip II la medicamente nu sunt cunoscuți. Penicilina, chinidina și metildopa se asociază cu anemia hemolitică și/sau trombocitopenia prin acest mecanism. Un alt exemplu este trombocitopenia/tromboza indusă de heparină, o complicație severă, cu risc vital, ce are loc la 1-3% dintre pacienții tratați cu heparină. Interacțiunile între heparină, factorul plachetelor umane 4, anticorpii împotriva factorului plachetelor umane 4/complexul heparinic, receptorii FcγRIIA plachetari și receptorii FcγR splenici (care înlătură plachetele opsonizate) sunt implicate în patogeneza acestei boli.

Boli autoimune

Autoanticorpii îndreptați contra antigenelor pe suprafața celulei sau din matricea extracelulară cauzează leziune tisulară prin mecanism similar cu tipul II de hipersensibilitate. Anticorpii IgG sau IgM împotriva hematiilor produc distrucția celulară imună în anemia hemolitică autoimună, deoarece celulele opsonizate (acoperite cu IgG sau IgM și cu complement) sunt înlăturate din circulație de fagocite în ficat și în splină sau sunt lizate prin formarea complexului de atac al membranei. Distrucția plachetelor în purpura trombocitopenică autoimună are loc printr-un proces similar. Deoarece celulele nucleate expresează proteine reglatorii ale complementului fixate de membrană, ele sunt mai puțin sensibile la liza prin complexul de atac al membranei, dar atunci când sunt acoperite cu anticorpi, ele devin ținte pentru fagocitoză sau citotoxicitate anticorp-dependentă. Acest mecanism este responsabil de neutropenia autoimună și aloimună.

Pemphigus vulgaris este rezultatul pierderii adeziunii dintre keratinocite, cauzată de autoanticorpii contra porțiunilor extracelulare ale desmogleinei 3, o structură de adeziune a keratinocitelor epidermisului. Un alt exemplu de hipersensibilitate tip II este sindromul Goodpasture, în care anticorpii împotriva lanțului α₃ al colagenului tipul IV se depun în membrana bazală glomerulară și pulmonară. Autoanticorpii din țesut activează monocitele, neutrofilele și bazofilele prin receptorii FcγR, inițiind eliberarea de proteaze, radicali de oxigen, citokine și prostaglandine. Activarea locală a comple-

mentului, în particular C5a, recrutează și activează celulele inflamației și amplifică leziunea tisulară. Celulele din vecinătate sunt lizate prin asamblarea complexului de atac al membranei sau prin citotoxicitate anticorp-dependentă (prin receptorii FcγR).

Unii autoanticorpi împotriva receptorilor de suprafață celulară produc boala prin stimularea sau prin blocarea funcției receptorului cu care se leagă. În *myasthenia gravis* autoanticorpii împotriva receptorilor de acetilcholină pe celulele mușchilor striati leagă receptorul și induc internalizarea lui cu degradarea în lizozomi, reducând eficiența transmiterii neuromusculare și cauzând astenie musculară progresivă. Din contra, boala Graves este caracterizată prin autoanticorpi, care acționează ca și agonști. Autoanticorpii împotriva receptorilor pentru TSH leagă receptorii, mimând ligandul natural, inducând hiperproducția de hormoni tiroidieni, astfel întrerup reglarea prin *feedback* și cauzează hipertiroidismul.

Hipersensibilitatea de tip III

Tipul III al reacțiilor de hipersensibilitate (*figura 17*) apare prin depunerea în țesuturi a complexelor imune solubile mici, care conțin antigene și anticorpi IgG de afinitate înaltă, îndreptate contra acestor antigene. Depunerea localizată a complexelor imune activează mastocitele, care posedă receptori FcγR, și fagocitele și inițiază cascada complementului, toate fiind efectori ai leziunii tisulare.

Complexele imune sunt generate în toate răspunsurile cu anticorpi. Formarea și soarta complexelor imune depind de proprietățile biofizice și imunologice ale Ag și ale Ac: dimensiunile, sarcina netă și valența antigenului; clasa și subclasa anticorpului; afinitatea interacțiunii anticorp-antigen; sarcina netă și concentrația anticorpului; raportul molar al antigenelor și anticorpilor și capacitatea complexelor imune de a interacționa cu proteine ale sistemului complementului. Complexele imune mai mici, care se formează în exces de antigen (ceea ce are loc precoce într-un răspuns imun) circulă în sânge și sunt depozitate în vasele sanguine, unde ele inițiază reacții inflamatorii și leziune tisulară prin interacțiunile cu receptorii FcγR și cu receptori ai complementului.

Fenomenul Arthus este exemplul clasic de reacție de hipersensibilitate de tip III localizată. Apare la injectarea subcutană a unui antigen proteic solubil persoanei, care are anticorpi IgG împotriva acestui antigen. Local se formează complexe imune, care se leagă de receptorii FcγR pe mastocite și pe fagocite, cauzând eliberarea mediatorilor inflamației, care sporesc permeabilitatea vasculară și induc aflusul și activarea leucocitelor (care amplifică leziunea). Activarea complementului de asemenea amplifică inflamația.

Boala serului este o reacție de hipersensibilitate de tip III sistemică, istoric descrisă la pacienții, cărora li se injecta antiser terapeutic de cal pentru tratamentul infecțiilor bacteriene. În general, boala serului are loc după injectarea unor cantități

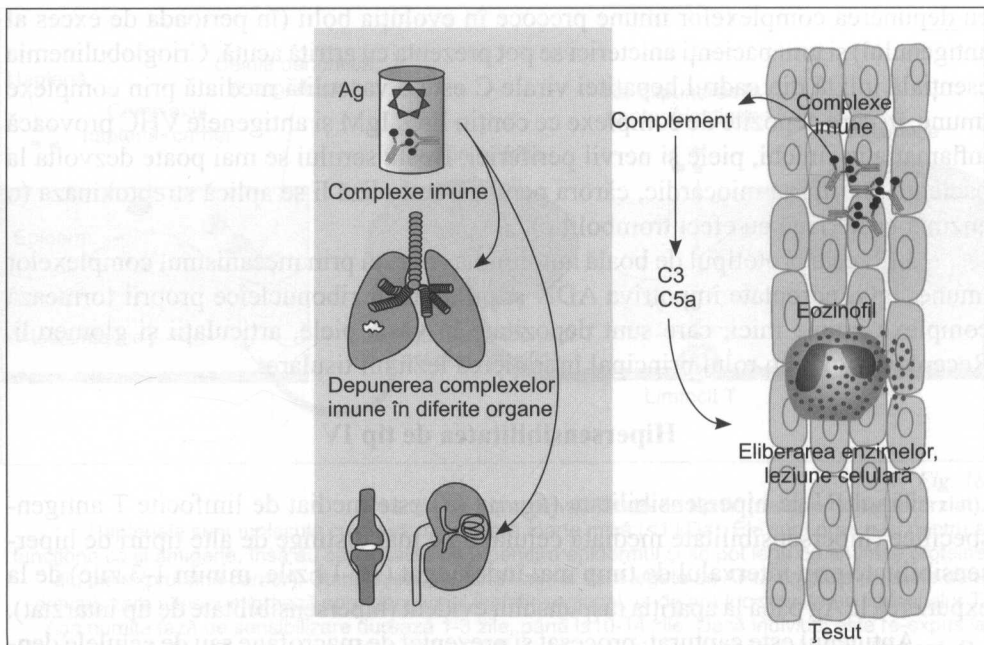


Fig. 17

Reacția de hipersensibilitate de tip III (reacție cu complexe imune).

Complexele Ag-Ac (complexe imune) se pot forma pe parcursul unei reacții imune. Complexele imune se pot depune în peretele vascular, pe membrana bazală pulmonară/renală și în structurile articulare (sinovia), unde induc un proces inflamator prin intermediul fracțiilor complementului C3a și C5a (anafilatoxine).

Un tip mai special de reacție de tip III este fenomenul Arthus. Atunci, când un antigen penetrează pielea unui individ, care a sintetizat în prealabil anticorpii IgG, complexele imune se pot lega de majoritatea celulelor mastocitare, inducând degranularea. Ulterior sunt recrutate celulele inflamatorii, este activat complementul, ceea ce conduce la eliberarea de C5a și inflamație locală, acumulare de plachete în lumenul vaselor și, eventual, ocluzie vasculară cu dezvoltarea necrozei.

mari de antigen solubil. Manifestările bolii (frisoane, febră, rash cutanat, urticarie, artrită și glomerulonefrită) devin evidente la 7-10 zile după expunerea la antigen, când sunt generați anticorpii împotriva proteinei străine și se formează complexe imune cu aceste Ag circulante. Complexele imune sunt depozitate în vasele sanguine, unde ele activează fagocitele și complementul, producând leziune tisulară întinsă și sindroamele clinice. Efectele sunt tranzitorii, totuși, și se rezolvă după îndepărtarea antigenului.

Un sindrom similar cu boala serului are loc în infecțiile cronice, în care patogenul persistă în condițiile unui răspuns imun prelungit. În endocardita bacteriană subacută producția de Ac continuă, dar nu este în stare să elimine microbul infectant. Deoarece patogenii se multiplică, generând noi antigene, în circulație se formează complexele imune, care se depozitează în vasele sanguine mici, unde provoacă leziune inflamatorie de piele, rinichi și nervi. Infecția cu virusul hepatitei B se poate asocia

cu depunerea complexelor imune precoce în evoluția bolii (în perioada de exces al antigenului) și unii pacienți anicterici se pot prezenta cu artrită acută. Crioglobulinemia esențială mixtă din cadrul hepatitei virale C este o vasculită mediată prin complexe imune, în care depozite de complexe ce conțin IgG, IgM și antigenele VHC provoacă inflamația în rinichi, piele și nervii periferici. Boala serului se mai poate dezvolta la pacienții cu infarct miocardic, cărora pentru tromboliză li se aplică streptokinaza (o enzimă bacteriană cu efect trombolitic).

LES este prototipul de boală autoimună apărută prin mecanismul complexelor imune. IgG îndreptate împotriva ADN și proteinelor ribonucleice proprii formează complexe imune mici, care sunt depozitate în vase, piele, articulații și glomeruli. Receptorii FcγR au rolul principal în inițierea leziunii tisulare.

Hipersensibilitatea de tip IV

Tipul IV de hipersensibilitate (*figura 18*) este mediat de limfocite T antigen-specifice (hipersensibilitate mediată celular). Se mai distinge de alte tipuri de hipersensibilitate prin intervalul de timp mai îndelungat (10-14 zile, minim 1-3 zile) de la expunerea la Ag până la apariția răspunsului evident (hipersensibilitate de tip întârziat).

Antigenul este capturat, procesat și prezentat de macrofage sau de celulele dendritice. Celulele efectoare de tip Th1, care recunosc antigenul specific (acestea sunt puține și pentru sosirea lor este nevoie de timp) sunt stimulate să elibereze chemokine, care recrutează macrofagele la locul respectiv și eliberează citokine, care mediază leziunea tisulară. IFN γ activează macrofagele și majorează eliberarea de către ele a mediatorilor inflamației, în timp ce TNF α și TNF β activează celulele endoteliale, măresc permeabilitatea vasculară și amplifică leziunea locală a țesutului.

Prototipul reacției de hipersensibilitate tipul IV este testul tuberculinic, dar reacții similare pot apărea după contactul cu antigene sensibilizante (de exemplu, anumite metale) și conduc la reacții epidermale caracterizate prin eritem, infiltrare celulară și vezicule. Limfocitele T CD $_8$ la fel pot media leziunea prin toxicitate directă. Acest tip de hipersensibilitate este important în rejețul alogrefelor, în alte infecții cu germeni intracelulari, decât tuberculoza.

Spre deosebire de reacțiile de hipersensibilizare mediate prin Th1, în care efectori sunt macrofagele, în reacțiile mediate prin Th2 predomină eozinofilele. Limfocitele Th2 efectoare sunt cauza leziunilor tisulare în astmul bronșic cronic. Limfocitele Th2 produc citokine, care recrutează și activează eozinofilele (IL-5 și eotaxin), conducând la degranulare, progresarea leziunii tisulare și cronic, afectare ireversibilă a căilor aeriene.

În unele boli autoimune, limfocitele T efectoare specific recunosc antigene proprii (*self*) și produc leziune tisulară, fie prin citotoxicitate directă, fie prin răspunsuri inflamatorii mediate de activarea macrofagelor. În DZ tip I insulin-

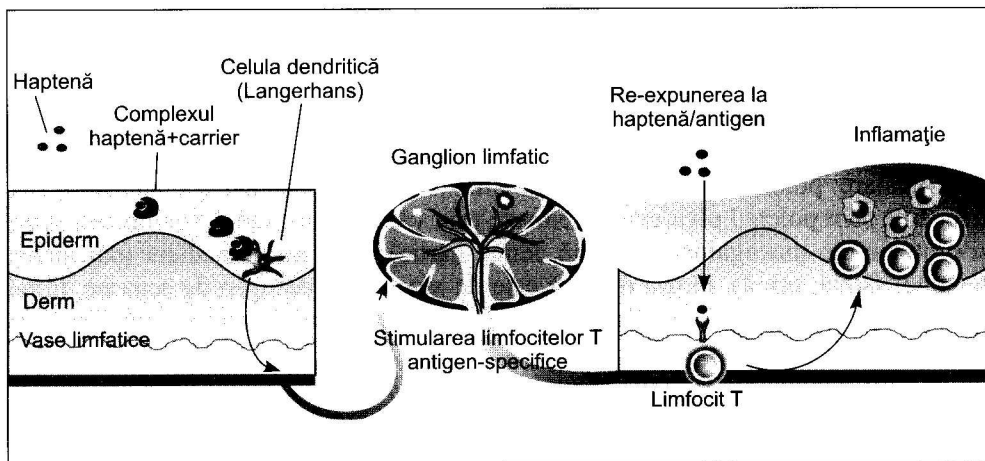


Fig. 18

Reacția de hipersensibilitate de tip IV (reacție de tip întârziat).

Haptenele sunt molecule cu masă moleculară foarte mică (<1 kDa). Ele sunt prea mici pentru a funcționa ca și antigene, însă au capacitatea de a penetra epidermul și se pot lega de anumite proteine din piele (proteine *carrier*). Complexele haptană+*carrier* sunt legate de APC din piele (celulele dendritice), care ulterior migrează spre ganglionul limfatic regional, unde are loc stimularea limfocitelor T.

Așa numita fază de sensibilizare durează 1-3 zile, până la 10-14 zile. Dacă individul este re-expus la haptană, limfocitele T antigen-specifice migrează în piele, unde ele se acumulează și proliferază. De asemenea mai provoacă apariția edemului și inflamație locală prin intermediul citokinelor. Compușii ce conțin nichel sau crom, substanțe din componența cauciucului sunt triggerii tipici ai unei reacții de tip IV.

dependent limfocitele T mediază distrucția celulelor beta ale insulelor pancreatice. Limfocitele T specifice pentru proteinele mielinei sunt implicate în patogenia sclerozei în plăci. Artrita reumatoidă este o altă boală autoimună cauzată, cel puțin parțial, de limfocitele Th1 activate.

ALERGENELE

Alergiile sunt produse, la persoanele cu predispoziție, de substanțe, de obicei inofensive, numite alergene. Alergenele aparțin diverselor grupuri de substanțe chimice, singura trăsătură comună fiind proprietatea de a incita reacții alergice (de cele mai multe ori prin mecanism mediat de IgE, însă nu doar).

Alergenele naturale formează categoria cea mai cuprinzătoare. După dimensiuni se disting *alergene moleculare* ("solubile") și *alergene corpusculare*. Alergenele moleculare includ toate tipurile de macromolecule: proteine, polizaharide, lipide, acizi nucleici.

Haptenele. Unele substanțe cu molecula mică pot căpăta imunogenitate atunci când se unesc cu molecule purtătoare (*carrier*) și își păstrează proprietatea de a reacționa sinestătător (doar haptena) *in vivo* și *in vitro* cu anticorpii elaborați contra complexului haptană + *carrier*.

După poarta de intrare și natura lor alergenele sunt divizate în mai multe categorii: aeroalergene, alergene alimentare, alergene medicamentoase, alergene industriale, alergene de menaj, alergene infecțioase *etc.*

Aeroalergenele (*pneumalergene, alergene respiratorii, alergene inhalate*) sunt alergene de obicei corpusculare de dimensiuni mici, cu care organismul vine în contact prin inhalare: polen, alergene fungice, animaliere, praful de casă ș.a. Aeroalergene frecvente sunt polenul plantelor polenizate prin vânt (arbori, iarbă, graminee), spori și proteine din mucegaiuri (de făină, lemn, hârtie), produse animaliere (păr, pene, scuame, salivă, urină). Praful de casă este un amestec neomogen de scuame, fibre, mătreață și, în special, fecale de acarieni (*Dermatophagoides pteronyssimus* și *Dermatophagoides farinae*).

Trofoalergenele (*alergenele alimentare*). Uneori reacția se produce doar la alimentele gătite, alteori numai la cele crude. Exemple de trofoalergene sunt carnea de pește, crustaceele, moluștele, laptele de vacă, soia, ouă (în special albușul), legume, nuci, arahide, alune, fragi, căpșuni, cereale, ciocolată, tomate, carne de porc *etc.* Majoritatea cazurilor de reacții severe (anafilaxie) provocate de trofoalergene la copii au loc ca răspuns la ouă, arahide, laptele de vacă, grâu sau soia, iar la adulți anafilaxia alimentară mai des este cauzată de arahide, alune și fructele de mare. Sporește semnificația alergiei alimentare la diverse semințe (mai frecvent susanul), dar în special la coloranți și alți aditivi alimentari.

Anumite persoane sunt alergizate la o varietate de diferite alimente. Unii pacienți prezintă *sindromul alergiei orale*: reacții alergice la contactul cu alimentele (care rareori progresează spre reacții sistemice) la persoanele cunoscute cu alergie la polen. Fenomenul apare prin reacția încrucișată dintre alergenele alimentare și alergenele polenului, ca spre exemplu, pepenele galben cu polenul ambroziei și piersicul sau mărul cu polenul de mesteacăn. Deoarece epitopii alimentari asociați cu acest sindrom sunt tipic conformaționali (și nu liniari), ei mai ușor se distrug prin încălzire (gătire) sau sub acțiunea proteazelor și acidului din TGI (ingestie).

Alergenele din veninul himenopterelor (albine, viespi, bondari) sunt o cauză frecventă a reacțiilor anafilactice.

O altă cauză frecventă a reacțiilor anafilactice sunt **substanțele medicamentoase**, care de regulă sunt haptene (antibioticele beta-lactamice, dintre care mai frecvent penicilina, novocaina, sulfamidele, anesteziicele generale), dar pot fi și antigene complete (insulina, seruri imune).

Rolul de alergen îl pot avea diverse **substanțe chimice** precum insecticide, produse cosmetice, coloranți sau fixativi pentru păr, mase plastice *etc.*, dar și metale simple (crom, nichel, cobalt).

Partea II
ALERGOLOGIE CLINICĂ

Tema V

EPIDEMIOLOGIA BOLILOR ALERGICE

În ultimele decenii se constată o creștere continuă a incidenței bolilor alergice. Conform "ipotezei igienei", această creștere se datorează îmbunătățirii condițiilor igienice, scăderii îmbolnăvirii prin bolile copilăriei și stilului de viață sedentar, în încăperi. Ca și consecință, are loc activarea insuficientă a sistemului imun nespecific, astfel fiind alterată maturația protectivă a sistemului imun dobândit.

Astfel, alergiile sunt prevalente la indivizii cu statut socioeconomic înalt, la cei din mediul urban, care locuiesc în comunități puțin poluate, la primii născuți din familie, la cei imunizați cu vaccinuri multiple și la cei neinfecțați cu micobacterii.

Dimpotrivă, copiii ce locuiesc în localitățile rurale, în zone mai intens poluate, cei infectați cu micobacterii și acei, care au suferit de multe boli ale copilăriei, sunt mai puțin susceptibili la alergii.

Statutul imun la făt și la copilul mic este orientat spre un răspuns imun mediat de Th2, care reprezintă calea imună necesară pentru expresarea alergiei. S-a postulat că în lipsa episoadelor suficiente de infecții în copilărie, necesare să efectueze comutarea spre un răspuns imun protectiv, mediat de Th1, este foarte probabil ca bolile alergice să se manifeste din copilărie.

Persistența sau activarea aberantă a limfocitelor Th2 duce la sinteza de citokine (IL-4,5,13), care stimulează limfocitele B să sintetizeze IgE și, totodată, proliferarea eozinofilelor.

S-a estimat că circa 50% din populația de pe glob este atopică. Aproximativ 80 mln europeni suferă de o afecțiune alergică. Cu toate că bolile alergice rar cauzează moartea subită (cu excepția șocului anafilactic și a astmului bronșic) impactul lor socioeconomic este impunător.

Aproximativ 10-30% din populația matură și circa 40% copii din SUA suferă de rinită alergică. Prevalența este similară (35%) și în populația europeană, locuitorii din mediul urban fiind mai predispuși. Rinita alergică poate apărea la orice vârstă, dar mai frecvent afectează copiii și adolescenții. Prima manifestare clinică de regulă apare la vârsta de 3 ani (necesari 2-3 ani pentru sensibilizarea copilului la alergen).

Circa 10-20% din populație au prezentat pe parcursul vieții cel puțin un episod de urticarie acută. Incidența este maximă printre adulții tineri, mai mare la persoane de gen feminin. Dacă urticaria persistă peste 6 luni, circa 40% pacienți vor manifesta urticarie în decursul următorilor 10 ani.

Incidența exactă a alergiei alimentare nu se cunoaște (estimată la 2,5% din populație), fiind mai înaltă la copii. Aproximativ unul din 4 pacienți cu atopie prezintă alergie la produse alimentare. Deși 25% dintre mame menționează cel puțin un episod de alergie alimentară la copiii lor, doar o treime au reacții alergice adevărate la produse alimentare (confirmate prin teste de provocare dublu orb). Cel mai frecvent alergen alimentar la copiii sub 3 ani este laptele de vacă, urmat de ouă și de nuci. Circa 70% pacienți cu alergie la lapte se vindecă spontan în perioada de adolescență. Copiii cu reacții adverse la produse alimentare sunt de 2-4 ori mai predispuși pentru astm bronșic, iar 30% dintre ei dezvoltă dermatită atopică.

Dermatita atopică în SUA se estimează la 2,5% din populația adultă și la 10-20% printre copii. De obicei, boala debutează în copilărie: 60% cazuri în primul an de viață și 30% în primii 5 ani. Circa jumătate dintre copiii cu DA ulterior dezvoltă astm bronșic sau rinită alergică, iar ceilalți se vindecă către vârsta de 15 ani. Persistența DA corelează cu debutul tardiv al maladiei, un nivel crescut de IgE, coexistența astmului bronșic sau a rinitei alergice, istoricul familial de dermatită atopică.

În legătură cu apariția constantă de noi medicamente sporește și numărul reacțiilor adverse. Majoritatea reacțiilor adverse la medicamente evoluează ușor, majoritatea absolută (90-95%) nu sunt de natură alergică. În jur de 3-6% cazuri de

reacții medicamentoase necesită un tratament în staționar. Circa 15-30% pacienți din secțiile cu profil terapeutic prezintă reacții adverse la medicamente. Penicilina este cea mai frecventă cauză de reacție anafilactică indusă medicamentos (400 decese anual în SUA).

Circa 15% dintre toți pacienții presupun că ar avea o reacție alergică la medicamente sau sunt eronat atribuiți la grupul pacienților sensibilizați la substanțe medicamentoase (deseori aceasta servește drept motiv pentru a refuza tratamentul prescris).

Astmul afectează în toată lumea aproximativ 300 milioane persoane (prevalența globală 1-18% cu variații considerabile în diverse țări). Prevalența este sporită în țările industrial dezvoltate (6-7% în Europa), rata mortalității prin astm atinge 2-4 cazuri anual la 100 000 pacienți.

Forma alergică a astmului este mai frecventă la copii. Istoricul familial de boli alergice sau de atopie este un factor de risc important: dacă unul dintre părinți este atopic, riscul pentru copil de a dezvolta astmul bronșic este de 50%. Circa 50% pacienți cu rinită alergică asociază astmul bronșic și viceversa, 50-70% dintre astmatici vor dezvolta rinită alergică la un anumit moment din viață.

D *Tema VI* DIAGNOSTICAREA BOLILOR ALERGICE

Manifestări asemănătoare cu cele alergice pot fi generate și în absența mecanismelor imune.

Pentru stabilirea diagnosticului este important să se răspundă la următoarele întrebări:

1. Care este natura afecțiunii?
2. Este afecțiunea respectivă cauzată de un mecanism alergic?
3. Care este alergenul specific (unul sau mai mulți) responsabil?

Anamneza

Anamneza trebuie să includă o trecere în revistă a alergenilor din mediul casnic, de la locul de muncă, din diferite activități extraprofesionale, cât și medicația administrată de către pacient pentru alte patologii preexistente. Identificarea agentului cauzal dictează atitudinea terapeutică, încât uneori poate fi suficientă întreruperea expunerii la alergen.

Ancheta alergologică (individualizată pentru fiecare pacient):

1. Data completării.
2. Date de pașaport: nume, prenume, vârsta, sexul.
3. Istoricul patologiei actuale:
 - debutul;
 - durata manifestărilor;
 - frecvența exacerbărilor și durata lor;
 - necesitatea întreruperii activității profesionale sau școlare;
 - investigații și tratamente efectuate anterior;

- tratament administrat în prezent.
- 4. Antecedentele fiziologice, unele manifestări pot fi induse sau influențate de modificările endocrine (pubertate, mensis, menopauză *etc*).
- 5. Antecedente heredocolaterale.
- 6. Antecedente personale patologice (infecțiile respiratorii frecvente pot induce hiperreactivitate bronșică).
- 7. Acțiunea factorilor de mediu asupra manifestărilor clinice:
 - perioada apariției simptomatologiei (anotimp, evoluție circadiană, ziua săptămânii);
 - condițiile care au favorizat apariția simptomelor (mediul casnic, activitatea profesională, călătorii);
 - dacă este condiționată/agravată de alergenele prezente în mediul ambiant (produse alimentare, medicamente, praf de casă, mucegai, iarba proaspăt tunsă, animale domestice, insecte);
 - poluanții atmosferici (fum, gaze de eșapament, mirosuri puternice);
 - condițiile climaterice (frig, ceață, umiditatea aerului);
 - condițiile care ameliorează manifestările clinice.
- 8. Acțiunea factorilor emoționali și a efortului fizic.
- 9. Condițiile de muncă și trai:
 - profesia, *hobby*;
 - locul și condițiile de trai: existența subsolului, încălzire centralizată, sisteme de aerisire;
 - prezența covoarelor, materialul din care sunt confecționate;
 - materialele din care sunt confecționate pernele, saltelele, plapumele; durata de utilizare;
 - contact cu fânul, frunzele uscate sau alte surse de mucegaiuri;
 - prezența în casă a animalelor domestice (specia, numărul lor);
 - contact cu substanțe chimice, insecticide, obiecte din latex sau cauciuc;
 - medicamentele utilizate;
 - fumător sau nu;
 - ce măsuri întreprinde pacientul pentru a diminua acțiunea factorilor de mediu (curățare umedă a încăperilor, dispozitive de filtrare a aerului *etc*).

Examenul obiectiv

Efectuat cu minuțiozitate, cu predilecție pentru organele cel mai frecvent afectate:

- piele (inspecția tegumentelor intergal, chiar și leziunile pe care pacientul nu le menționează ca și deranjante);
- ochii (inclusiv oftalmoscopia);

- examinarea nasului prin rinoscopie: mucoasa nazală, caracterul și cantitatea eliminărilor nazale, prezența polipilor sau a corpurilor străini, permeabilitatea căilor nazale (radiografia sinusurilor paranazale și otoscopia pentru excluderea sinuzitei sau otitei medii, frecvent complicații ale bolilor atopice);
- examinarea cavității bucale;
- examinarea cutiei toracice (inspecție, palpate, percuție, auscultație) cu atenție deosebită la pacienții cu manifestări respiratorii.

Examen de laborator

Insuficient pentru stabilirea diagnosticului, dacă nu este precedat de anamnezicul minuțios și de un examen obiectiv complet.

Teste nespecifice

Eozinofilele în sânge și în secreții se asociază de obicei cu o afecțiune atopică.

Excluderea invaziilor parazitare. Eozinofilie moderată se poate întâlni în caz de unele tumori maligne, limfogranulomatoză, imunodeficite, patologii cardiace congenitale, ciroză hepatică, periarterită nodoasă, dermatită herpetiformă, radioterapie, unele medicamente, dializă peritoneală *etc.* Corticosteroizii administrați în tratament scad numărul eozinofilelor. Prezența leucocitozei presupune asocierea unei infecții.

Titurile *IgE totale* pot fi crescute în exacerbări. Totodată *IgE* poate fi absolut normală în prezența unei patologii alergice, datorită faptului că aceasta ar putea fi consumată prin legarea de către alergen. Din acest motiv, dozarea *IgE totale* are utilitate redusă în stabilirea diagnosticului. În cazuri rare, în dermatita atopică sau în aspergiloza bronhopulmonară alergică, nivelul de *IgE* corelează cu severitatea bolii și cu riscul de exacerbare.

Teste specifice

Teste cutanate: *patch test, prick test, scratch test.*

Testul epicutan (*patch test*) este utilizat doar pentru depistarea alergenului în cazul dermatitei de contact. Alergenul suspectat (în concentrație adecvată) este aplicat pe piele sub un *patch* adeziv neabsorbant și se menține 48 ore. Un test pozitiv constă în eritem cu indurație și ocazional formare de vezicule. Deoarece unele reacții apar doar după ce *patch*-urile au fost îndepărtate, zona se reinspectează după 72 și 96 ore.

Testul prin înțepătură (*prick test*) sau **testul prin scarificare cutanată** (*scratch test*) realizate în limitele epidermisului sunt utilizate pentru a investiga în mod special alergia respiratorie.

Se plasează pe tegumente o picătură de extract alergen diluat standardizat, iar apoi se înțepă sau se zgârie pielea la locul picăturii.

Testul intradermic este utilizat pentru evaluarea alergiei la veninul insectelor, la medicamente și seruri. Se injectează o cantitate de extract steril diluat de alergen până se obține o papulă de 1-2 mm.

Un test cutanat este considerat *pozitiv* dacă în 15-30 minute produce o papulă cu edem și eritem cu un diametru al tumefacției cu 5 mm mai mare decât al martorului.

Avantaje și dezavantaje

Sunt teste de evaluare rapidă (necesită doar 15-30 min), sunt sensibile și specifice. Necesită suprafețe suficiente de piele intactă. În prezența dermografismului sunt greu de interpretat. Pacientul nu trebuie să administreze antihistaminice cu 5-7 zile anterior testării.

Teste in vitro

RAST - *radioabsorbant allergen testing*, tehnica radioalergosorbent

Se efectuează când este imposibilă testarea directă a tegumentului datorită dermatitei generalizate, dermografismului sau incapacității de a întrerupe tratamentul antihistaminic.

Esența constă în detectarea în ser a IgE serice specifice unui anumit alergen.

Un alergen cunoscut este cuplat de o fază solidă. Se amestecă cu serul pacientului care conține IgE specifică pentru alergenul dat. Orice IgE din ser care este specifică pentru alergen se va atașa de faza solidă. Cantitatea de IgE alergen-specifică din serul pacientului se determină prin adăugarea de Ac anti-IgE, marcați cu un izotop, iar apoi se măsoară gradul de radioactivitate captată.

Dezavantaje

RAST este mai puțin sensibil față de testele cutanate. Este o investigație costisitoare și nu are aplicabilitate în practica clinică de rutină. Necesită colectare sanguină și o perioadă de evaluare îndelungată (7-14 zile).

Dozarea IgE specifice în sânge se poate face și prin tehnica ELISA.

Teste pentru afecțiunile alergice mediate de complexe imune

Prin ELISA se detectează cantitățile foarte mici de anticorpi IgG.

Cantitățile reduse de C3, C4 sau CH50 pot fi dovadă a activării complementului.

Teste de provocare

Pentru stabilirea diagnosticului uneori este necesară expunerea directă la alergen, în condiții controlate. Organele țintă pentru testele de provocare pot fi bronhiile, mucoasa nazală, conjunctivele, mucoasa bucală sau tegumentul. Testul pozitiv confirmă substanța testată, dar nu demonstrează că mecanismul de producere este unul imunologic.

a) Testul de provocare bronșică

Pacientul inhalează o cantitate dozată de alergen, în doze cu creșteri progresive măsurate. Spirometric se urmărește doza de provocare, care scade VEMS cu 20%. Testul se efectuează în condiții de staționar, unde pacientul este urmărit încă 6-24 ore după administrarea alergenului (pot apărea reacții întârziate). Nu este un test de rutină, dar poate fi util în astmul profesional.

Provocarea bronșică prin efort fizic sau inhalare de metacolină, histamină sau aer rece evidențiază *hipersensibilitatea bronșică nespecifică* din astm (nu detectează sensibilitățile alergice).

b) Testul provocării nazale

Similar cu testul de provocare bronșică, doar că alergenul este inhalat prin căile nazale și se este evaluată modificarea rezistenței căilor nazale sau apariția simptomatologiei.

c) Provocarea pe cale bucală

Este efectuat în cazurile de alergie alimentară sau medicamentoasă, diagnosticul definitiv este stabilit printr-un test dublu-orb cu control *placebo*, administrat oral.

Testul nu se va efectua pacienților la care se suspectează anafilaxia indusă alimentar sau medicamentos.

Dezavantaje

La o vizită se permite efectuarea testului doar cu un singur alergen. Rezultatele sunt dificil de standardizat și măsurat. Necesită condiții de staționar și pot fi efectuate doar de medic, există riscul reacțiilor sistemice sau de bronhospasm, care să necesite tratament medicamentos.

Contraindicații

Anamnestic ce relatează dezvoltarea imediată a edemului Quincke, urticarie acută, bronhospasm sau șoc anafilactic la contactul cu alergenul care urmează a fi testat.

d) Proba de provocare cu gheață

Indicată în urticaria la frig.

Un cub de gheață pus în pungă de plastic cu care se atinge tegumentul sau testul prin imersia unui segment de membru (ex: antebrațul) în apă rece.

e) Proba de provocare cu căldură

În urticaria colinergică, urticaria la căldură. Se ține un segment de membru (antebrațul) sub apă caldă (42°C) 15 min sau se încălzește o porțiune de tegument cu aer cald 15 min. Erupțiile apar peste 2-20 minute și durează 30-60 min.

f) Proba cu efort fizic

În urticaria colinergică. Se efectuează testul la efort fizic cu durata de 5-15 minute sau testul care constă în baie la 40-45°C timp de 10-20 minute. Ambele induc o urticarie "în pelerină", care se poate generaliza.

g) Proba de provocare cu apă

Pentru urticaria acvagenă. Se efectuează testul cu compresă umedă cu ser fizio-

logic sau cu apă dulce, imersia în apă a unui segment de membru, cum ar fi antebrațul.

h) Proba cu greutate

Pentru urticaria la presiune. O greutate de 7 kg se atârână de brațul pacientului pentru 20 minute, erupțiile apar peste câteva ore.

i) Provocare cu raze ultraviolete

În urticaria solară. Se efectuează cu lungimi de undă emise de surse artificiale.

j) Testul de contact

În urticaria de contact. Se face testul epicutan, aplicându-se pe un cm² 0,01 ml din produsul suspectat, diluat în apă sau în vaselină, uneori în propilenglicol.

Pentru proteinele din latex pot fi făcute *prick*-teste. Atenție la posibilitatea dezvoltării reacțiilor anafilactice.

Evaluarea funcției respiratorii

Spirometrie cu testul la salbutamol.

Puls-oximetrie și, la necesitate, gazimetrie.

Examenul imagistic

Examen radiologic al cutiei toracice și sinusurile paranazale, la necesitate tomografie computerizată.

MEDICAȚIA DE BAZĂ ÎN AFECȚIUNILE ALERGICE

Tema VII

Abordarea afecțiunilor alergice necesită:

1. Evitarea contactului cu alergenul sau măsuri de igienă pentru diminuarea prezenței sale;
2. Tratament simptomatic;
3. Tratament specific.

A. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

Principii de tratament:

- inhibarea eliberării mediatorilor din mastocite;
- inhibarea acțiunii mediatorilor asupra celulelor țintă;
- neutralizarea răspunsului vascular și inflamator de la nivelul celulelor țintă;
- tratamentul specific (imunoterapia).

1 Inhibitorii degranulării mastocitare

Cromoglicatul disodic, nedocromilul sodic

Efekte: stabilizarea membranei celulare mastocitare, reducerea recrutării eozinofilelor și activității lor, inhibarea activării nervilor senzitivii.

Indicații: sub formă de inhalator bronșic în astmul alergic înainte de expunerea inevitabilă la alergenele cunoscute, *spray* nazal în rinita alergică, formele enterale pentru tratamentul alergiei alimentare, picături oftalmice pentru conjunctivita alergică.

Se administrează zilnic, pe toată durata expunerii la alergen.

Avantaje: mult mai puține efecte adverse față de corticosteroizi.

Dezavantaje: administrare doar în formele ușoare de astm, eficiență apreciabilă după administrare 4-6 săptămâni. Nedocromilul are un gust neplăcut.

Dozare: inhalator 2-4 mg de 2-4 ori/zi, picături oftalmice 1 pic x 2-4 ori/zi.

***Ketotifenul* (Zaditen)**

Are proprietăți asemănătoare cromoglicatului. Este activ pe cale orală.

Indicații: astm bronșic alergic, rinite alergice, manifestări cutanate alergice.

Dezavantaje: potențează efectul substanțelor deprimante ale SNC, al antihistaminicelor și al alcoolului.

Reacții adverse: sedare, xerostomie, ușoară amețeală, uneori stimulare a SNC.

Dozare: 1 mg x 2 ori pe zi.

2 Substanțe antimediatori

Histamina este singurul mediator care poate fi blocat eficace cu medicamente.

Termenul de "preparate antihistaminice" se folosește, de-a lungul timpului, din obișnuință, pentru preparatele ce blochează receptorii H_1 .

Antihistaminicele blochează legarea histaminei de receptorii H_1 , prin mecanismul inhibării prin concurență. Eficacitatea în tratamentul simptomatic al variatelor afecțiuni alergice este bine stabilită.

După structura chimică majoritatea sunt amine liposolubile. Acțiunea lor se instalează în 15-30 min, cu efect maxim la o oră; durata acțiunii este în general 3-6 ore, dar unele au acțiune mult mai îndelungată.

Antihistaminice generația I (sedative)

Liposolubile, pe lângă efectul H_1 -blocant, mai au și efect anticolinergic, antimuscarinic, antiserotoninic.

Efecte secundare:

- sedative (din penetrarea barierei hematoencefalice și interacțiunea cu receptorii H_1 de la nivelul SNC) - reducerea capacității de muncă, somnolență, stări confuzionale, tulburări de atenție, incapacitate de concentrare. Toate antihistaminicele generației I potențează efectul sedativelor și somniferelor, analgezicelor (inclusiv opioide), inhibitorilor MAO și al alcoolului.

- anticolinergice - manifestări digestive, xerostomie, vomă, tahicardie, dificultate micțională. Agravarea obstrucției bronșice în astm (crește vâscozitatea mucusului); acutizarea glaucomului, bloc vezical inferior în adenomul de prostată etc.

- antiserotoninice;

- tahifilaxie (necesită schimbarea preparatelor la fiecare 2-3 săptămâni).

Cloropiramina

Este cel mai frecvent utilizat în tratamentul patologiilor alergice, activitate antihistaminică înaltă, anticolinergică și spasmolitică moderată.

Indicații: tratamentul rinitelor alergice sezoniere și perene, conjunctivita alergică, edemul Quincke, urticaria acută și cronică, dermatita atopică, eczelemele, pruritul de altă etiologie, înțepături de insecte.

Este disponibil în soluție pentru administrare parenterală, foarte util în urgențele cu risc vital.

Efectul se instalează rapid, dar cu durată scurtă 4-6 ore (inclusiv efectele adverse sunt de scurtă durată). Poate fi combinat cu antihistaminicele nesedative pentru prelungirea efectului antihistaminic.

Nu are efect de cumulare în ser și nu există riscul de supradozare la administrare îndelungată.

Contraindicații: sarcina și lactația, tratament cu inhibitori de MAO, glaucom, ulcer peptic, adenom de prostată, obstrucție bronșică.

Dozare: i.m. 20-40 mg x 2 ori/zi, *per os* 25 mg x 3-4 ori/zi.

Difenhidramina (Dimedrol)

Este printre primele antihistaminice H₁ sintetizate, cu efect antihistaminic semnificativ. Efectul colinolic îi conferă acțiune antivomitivă și antitusivă, dar și efectele adverse (uscăciunea mucoaselor, dificultăți micționale). Datorită efectului sedativ puternic (penetrează bariera hematoencefalică) poate fi utilizat ca sedativ.

Indicații: urticarie, polinoză, boala serului, edemul angioneurotic, afecțiunile alergice cutanate pruriginoase, rinoconjunctivită alergică.

Sunt disponibile formele tabletate și soluție pentru administrare parenterală, utilizată pe larg în urgențe.

Efecte adverse: trebuie utilizat cu precauție pentru efectele deprimante ale SNC.

Forme de prezentare: soluții pentru administrare i.m., i.v., preparate orale.

Dozare: *per os* 3-5 mg 1-3 ori/zi, parenteral 1-5 mg i.v., sau i.m.

Clemastina

Eficacitate înaltă, acțiune asemănătoare cu difenhidramina.

Efect anticolinergic semnificativ, dar penetrare mai slabă a barierei hematoencefalice.

Sunt prezente forme pentru administrare orală și parenterală.

Indicații: medicație de urgență în șocul anafilactic, edemul angioneurotic, în tratamentul de durată și profilaxia reacțiilor alergice și pseudoalergice.

Contraindicații: sarcina și lactația, tratament cu inhibitori de MAO, glaucom, adenom de prostată, obstrucție bronșică.

Dozare: *per os* 1 mg x 2 ori/zi, poate fi majorată la necesitate până la 3-6 mg/24 ore, parenteral 2 mg x 2 ori/zi.

Ciproheptadina

De rând cu efectul antihistaminic are și efect antiserotoninic și poate fi utilizat în unele forme de migrenă, *dumping*-sindrom; în anorexie se utilizează cu efect de creștere a apetitului. Potențează efectul deprimant asupra SNC al alcoolului. Este preparatul de elecție în urticaria la frig.

Contraindicații: sarcina și lactația, tratament cu inhibitorii MAO, glaucom, adenom de prostată, vârsta sub 6 ani.

Dozare: *per os* 2-4 mg x 3 ori/zi.

Quifenadina (Fencarol)

Activitate antihistaminică mai slabă decât difenhidramina. Traversază mai puțin bariera hematoencefalică, ceea ce reduce efectul sedativ.

Pe lângă efectul de blocare a H₁ receptorilor, scade și cantitatea de histamină din țesuturi. Poate fi administrat când se dezvoltă toleranță la alte preparate antihistaminice.

Indicații: polinoza, urticaria acută și cronică, edemul angioneurotic, rinita alergică, afectările cutanate însoțite de prurit, alergia alimentară, reacțiile alergice la medicamente.

Dozare: 25-50 mg 3-4 ori/zi. Maxim 200 mg/zi. Durata 10-20 zile.

Efectele adverse numeroase ale antihistaminicelor sedative nu permit vizarea lor ca și preparate antihistaminice de primă linie în tratamentul alergiilor.

Antihistaminice generația II (nesedative)

Efecte reduse sau absente pe SNC și nu interacționează cu medicamente cu efect deprimant asupra SNC, nu au proprietăți sedative (trecerea foarte slabă prin bariera hematoencefalică), nu au proprietăți colinolitice, acțiune selectivă asupra receptorilor H₁, absența acțiunii asupra receptorilor serotoninici și colinergici.

Loratadina, desloratadina, cetirizina și levocetirizina nu potențează efectul sedativ al alcoolului și diazepamului, nu au efecte sedative mai mari ca *placebo*, nu influențează alternanța veghe-somn, au afinitate scăzută pentru receptorii histaminici cerebrali, nu afectează coordonarea psihică și performanțele motorii.

Instalare rapidă a efectului clinic și durată lungă de acțiune (datorită legării strânse de proteinele sanguine - cumulara preparatului și a metaboliților lui în organism, astfel se obține o eliminare mai lentă). Absența tahifilaxiei la folosirea îndelungată. Sunt prezente creme pentru uz topic.

Dezavantaje: lipsesc formele pentru administrare parenterală.

Efecte secundare: cardiotoxicitate, modificarea fazei de repolarizare, lărgirea complexului QRS și prelungirea intervalului Q-T cu inducerea aritmiilor ventriculare și torsadei vărfurilor, uneori fibrilație ventriculară (prin blocarea canalelor de potasiu lente). Medicamentele implicate sunt terfenadina, ebastina și astemizolul, preponderent în asocieră cu eritromicină, ketoconazol sau chinină, prin urmare sunt restricționate în utilizare (în unele țări interzisă producerea lor).

Acrivastina (Simprex)

Efect antihistaminic înalt, efect minim sedativ și anticolinergic. Este de preferat când nu este necesară o administrare permanentă de antihistaminice, dar se urmărește un efect rapid și de durată scurtă.

Loratadina (Claritin)

Este cel mai frecvent prescris antihistaminic de generația a II-a, activitate antihistaminică înaltă datorită legării strânse de receptorii H₁ periferici. Preparat lipsit de efect sedativ și nu potențează efectele alcoolului. Nu interacționează cu alte preparate medicamentoase și nu are efecte cardiotoxice.

Indicații: rinita alergică sezonieră și perenă, conjunctivita alergică, urticaria, edemul Quincke, reacțiile alergice la înțepături de insecte, dermatita de contact și alte manifestări cutanate pruriginoase.

Dozare: 10 mg o dată pe zi.

Levocabastina

Antihistaminic topic, se administrează sub formă de picături oftalmice în tratamentul conjunctivitelor alergice și *spray* nazal în tratamentul rinitelor alergice. Datorită administrării locale, în circulația sistemică pătrunde o cantitate nesemnificativă, astfel preparatul nu are efecte nedorite asupra SNC și cordului.

Dozare: 1 puf x 2 ori/zi în fiecare narină, picături oftalmice 1 pic. x 2 ori/zi.

Azelastina (Alergodil)

Antihistaminic topic foarte eficient în tratamentul rinitelor și conjunctivitelor alergice. Administrat sub formă de picături oftalmice și *spray* nazal, este lipsit de efectele sistemice.

Efecte adverse: rar iritația mucoasei nazale sau conjunctivei, prurit și strănut, foarte rar hemoragie nazală. În administrare incorectă - gust amar.

Contraindicații: hipersensibilitate la preparat, primul trimestru de sarcină, perioada de lactație, vârsta sub 6 ani.

Dozare: 1 puf x 2 ori/zi în fiecare narină, poate fi administrat până la 6 luni. Picături oftalmice 1 picătură x 2 ori/zi până la dispariția simptomelor.

Ebastina

Antihistaminic topic.

Indicații: urticarie, dermatită atopică, dermatită alergică de contact. Pătrunde în tegument și își păstrează efectul timp de 3-5 zile, poate fi administrat intermitent, timp de 1-2 luni.

Antihistaminice generația III (metaboliți)

Neunanim acceptată este evidențierea generației a III-a, la care sunt atribuiți metaboliții activi ai antihistaminicelor din generația a II-a. Nu influențează intervalul QT, nu au efect sedativ.

Cetirizina (Zyrtec)

Antihistaminic înalt selectiv pentru receptorii H₁ periferici, este metabolitul activ al hidroxizinei. Efectul sedativ este neînsemnat, instalarea rapidă a efectului (nu necesită metabolizare) și durata acțiunii 24 ore.

Indicații: urticaria cronică, alte boli alergice cu manifestări cutanate.

Dozare: 10 mg o dată pe zi *per os*.

Fexofenadina:

Metabolitul activ al terfenadinei, nu este metabolizat hepatic, respectiv poate fi administrat la pacienții cu patologii hepatice. Nu cumulează, nu are efect sedativ, nu are efecte negative asupra cordului. Poate fi asociat cu antihistaminicele sedative pentru tratamentul pruritului restant, care se vor administra seara.

Indicații: urticaria cronică și rinita alergică sezonieră.

Dozare: 120 -180 mg o dată pe zi *per os*.

Levocetirizina (Xizal)

Enantiomerul activ al cetirizinei, activitatea fiind de 2 ori mai mare față de cetirizină. Reduce migrarea eozinofilelor, reduce permeabilitatea capilară, limitează eliberarea de mediatori ai inflamației.

Acțiune antipruriginoasă, antiinflamatorie, anti edematoasă. Nu are efect sedativ și efect asupra intervalului QT, nu are efect anticolinergic și antiserohtoninergic. Instalarea efectului timp de 1 oră. Poate fi administrat la pacienții cu patologie hepatică, renală și cardiacă.

Indicații: rinita alergică, conjunctivita alergică, polinozele, urticaria acută și cronică, edemul Quincke, alte patologii alergice cutanate manifestate prin erupții pruriginoase.

Efecte adverse: (foarte rare) cefalee, agresivitate, somnolență, tulburări de vedere, tahicardie, dispnee, sindrom dispeptic, mialgii, creșterea masei corporale, prurit, urticarie, edem angioneurotic, anafilaxie.

Dozare: 5 mg o dată pe zi *per os*.

Desloratadina (Aerius)

Este metabolitul activ al loratadinei.

Antihistaminic înalt selectiv pentru receptorii H₁ periferici, lipsit de efectele anticolinergice, nu are efect sedativ.

Indicații: rinita alergică, conjunctivita alergică, urticaria cronică.

Dozare: 5 mg o dată pe zi *per os*.

3 Simpatomimetice

Agoniștii adrenergici sunt folosiți atât pentru efectele α -adrenergice (vasoconstrictoare), cât și pentru efectele β -adrenergice (bronhodilatatoare).

Epinefrina (Adrenalina)

Este medicamentul de urgență în anafilaxie, are ambele efecte și acționează rapid.

Dozele terapeutice diminuează congestia și edemul mucoaselor (prin vasoconstricție și micșorarea permeabilității capilare), stimulează cordul și cresc ușor presiunea sistolică, au acțiune bronhodilatatoare; local provoacă vasoconstricție și poate opri hemoragiile capilare. Efectele se datorează acțiunii simpatomimetice directe (stimulare α și β -adrenergică).

Indicații: urgențe alergice - șoc anafilactic, angioedem laringian, stop cardiac (prin asistolie ventriculară).

Mod de administrare: În șocul anafilactic, intravenos lent și cu multă prudență 0,1-0,5 mg (0,1-0,5 ml din fiolă), diluate cu 10 ml soluție salină izotonă; dacă nu este posibil, se injectează intramuscular 0,5-1 mg (1/2-1 fiolă) sau se administrează sublingual 1 mg (20 picături din soluția pentru uz intern sau o fiolă).

Reacții adverse: Palpitații, tahicardie, aritmii ectopice, dureri anginoase, anxietate, neliniște, slăbiciune, amețeli, cefalee, parestezii în extremități, creșterea glicemiei.

Injectiile intravenoase sunt periculoase (prudență multă).

Simpatomimeticele sunt considerate substanțe dopante (interzise la sportivi).

Agoniștii α -adrenergici

Se utilizează ca decongestionanți ai mucoasei nazale și conjunctivale (vasoconstricție) în rinita și conjunctivita alergică.

Efecte adverse: utilizarea îndelungată poate provoca uscăciunea mucoasei nazale, edem și dereglarea funcției epiteliului ciliar. Cu precauție la pacienții cu DZ, boli tiroidiene, administrare concomitentă cu antidepresantele triciclice.

Contraindicație absolută - administrare concomitentă cu inhibitorii MAO și apariția efectelor adverse ca insomnie, vertij, tremor, dereglări de ritm. Intră în compoziția multor preparate combinate împreună cu antihistaminicele H_1 .

Agoniștii α -adrenergici utilizați în rinitele alergice:

Nafazolina: 2 pic. în fiecare narină la fiecare 3 ore.

Oximetazolina: 2-4 pic. în fiecare narină la fiecare 12 ore.

Xilometazolina: 2-3 pic. în fiecare narină la fiecare 8-10 ore.

Fenilefrina: 1-2 pic. în fiecare narină la fiecare 4 ore.

Beta₂-adrenergicele inhalatorii

Beta₂-agoniștii produc bronhodilatare prin stimularea beta₂-adrenoreceptorilor din musculatura bronșică. Deși nici unul din medicamente nu este lipsit de acțiunea asupra beta₁-adrenoreceptorilor, preparatele moderne au o acțiune mult mai puternică asupra beta₂-adrenoreceptorilor decât asupra beta₁-adrenoreceptorilor, stimularea receptorilor beta₁-adrenergici este responsabilă de efectele adverse.

Medicamentele cu acțiune selectivă pe beta₂-adrenoreceptori sunt salbutamolul, terbutalina, fenoterolul, metaproterenolul și salmeterolul. Adrenomimeticele neselective sunt izoprenalina și epinefrina (cu acțiune și pe alpha-receptori). După durata de acțiune există beta₂-agoniștii cu acțiune de scurtă durată (salbutamol, albuterol, metaproterenol, terbutalina, fenoterol), cât și cu acțiune prelungită (salmeterol, formoterol).

Pentru pacienții astmatici este de preferat administrarea inhalatorie pentru a obține un efect maxim pe musculatura bronșică și evitarea efectelor adverse sistemice. Totuși, la terapia cu doze mari, pot apărea efectele adverse, chiar și la administrarea beta₂-agoniștilor cu cel mai înalt grad de selectivitate.

Beta₂-agoniștii selectivi au un început rapid al acțiunii - 2-4 minute după administrarea aerosolului sau a pulberii uscate. După absorbția sistemică, inactivarea este de asemenea rapidă, în majoritatea absolută a cazurilor. Excepția principală o prezintă salmeterolul, la care instalarea efectului bronhodilatator este mai tardivă (aproximativ 15 min), iar durata acțiunii este 12 ore. Durata de acțiune a beta₂-agoniștilor poate varia foarte semnificativ de la un pacient la altul.

Efectele adverse majore sunt produse prin absorbția sistemică cu stimularea beta-adrenoreceptorilor din alte țesuturi decât în bronhii. Aceste efecte frecvent limitează doza administrată. Cele mai frecvente efecte secundare care impun scăderea dozelor de beta-mimetic sunt tahicardia (uneori tahicardie paroxistică - mai frecvent fibrilația atrială sau tahicardia supraventriculară paroxistică), tremorul, anxietatea, excitabilitatea nervoasă. Administrate în doze mari, toate beta₂-adrenomimeticele pot produce hipotensiune și hiperglicemie.

Beta₂-adrenomimeticele de scurtă durată

Salbutamolul

Indicații: tratamentul obstrucției reversibile a căilor respiratorii în astmul bronșic (jugularea acceselor).

Mod de administrare: spray, pulbere pentru inhalare sau prin nebulizare. O doză de aerosol (un "puf") conține 100 μg de salbutamol.

Dozare: două pufuri (200 μg) de 3-4 ori pe zi la necesitate. Folosirea regulată zilnică este un indice al controlului insuficient al astmului și impune revizuirea tratamentului de fond (tratamentul antiinflamator de durată).

Metaproterenolul

Indicat în tratamentul obstrucției reversibile a căilor respiratorii. Se administrează în *spray* (750 μg) și mult mai rar prin nebulizare.

Terbutalina

Utilizată în tratamentul astmului bronșic, bronhodilatarea este mai prelungită față de salbutamol. La o activare a flaconului presurizat (un "puf") se eliberează 250 μg de terbutalină. Se produce și în dispozitive cu pulbere uscată.

Dozare: până la 500 μg 3-4 ori/zi la necesitate. Folosirea regulată zilnică este un indice al controlului insuficient al astmului și impune revizuirea tratamentului de fond (tratamentul antiinflamator de durată).

Fenoterolul

Cu proprietăți farmacologice asemănătoare terbutalinei, dar cu efect mai durabil. Se folosește în criza de astm bronșic sau pentru profilaxia crizelor câte 1-2 pufuri (200 μg) de 2-3 ori/zi.

Necesitatea zilnică de administrare este un indice al controlului insuficient al astmului și impune revizuirea tratamentului de fond (tratamentul antiinflamator de durată).

Beta₂-adrenomimeticele de lungă durată

Salmeterolul

β_2 -agonist cu acțiune de durată lungă (12 ore), de aceea este folosit (în asociere cu tratamentul antiinflamator) pentru prevenirea acceselor de astm la pacienții care au nevoie de mai multe "pufuri" de β_2 -agonist cu durată scurtă de acțiune pe zi, începând de la treapta a III-a - astm moderat (100 $\mu\text{g}/\text{zi}$) și treapta a IV-a - astm sever (200 $\mu\text{g}/\text{zi}$).

Nu se utilizează pentru jugularea rapidă a acceselor de astm, pentru care se folosesc β_2 -agoniști cu durată scurtă de acțiune. Deși i se atribuie și acțiune antiinflamatorie, nu poate fi considerat un înlocuitor al steroizilor inhalatorii.

La o activare a flaconului presurizat (un "puf") se eliberează 25 μg de salmeterol. Dispozitivele cu pudră (discuri) eliberează 50 μg salmeterol la o inhalare.

Doze obișnuite la adult: 2 pufuri x 25 μg de salmeterol aerosol de 2 ori/zi (100 $\mu\text{g}/\text{zi}$). Uneori se aplică numai 50 μg înainte de somn (pentru profilaxia simptomelor nocturne). În formele severe de astm bronșic doza maximă poate fi de 4 inhalații de 2 ori/zi (4 x 25 μg salmeterol aerosol).

Formoterolul

Indicațiile sunt identice cu ale salmeterolului. Acțiunea începe mai rapid față de salmeterol (în 3 minute). Efectele adverse și contraindicațiile sunt aceleași ca la salbutamol.

Dozare: 9-12 μg la fiecare 12 ore sau numai înainte de culcare pentru profilaxia simptomelor nocturne.

4 Teofilinele (metilxantine)

Se folosesc pentru efectul bronhodilatator, sub formă de preparate orale retard administrate 1-2 ori pe zi sau pentru jugularea accesului de bronhospasm i.v.

Aminofilina (Eufilina)

Reprezintă sarea etilendiaminică a teofilinei, care datorită hidrosolubilității mai înalte se poate administra parenteral în accesul de astm bronșic.

Indicații: astmul bronșic.

Efectele adverse sunt destul de frecvente și apar la concentrații plasmatice mari. Cele mai frecvente sunt greața, cefaleea, voma, tahicardia, palpitațiile și tremorul extremităților. Se semnalează iritația gastrică și refluxul gastroesofagian, manifestări neurologice (iritabilitate, anxietate, insomnie), acidoză metabolică. Supradozajul poate provoca aritmii (extrasistole, tahicardie atrială multifocală, tahicardie ventriculară) sau convulsii. Injectarea rapidă în bolus poate provoca hipotensiune, tahiaritmii sau chiar stop cardiac.

Interacțiuni medicamentoase: cimetidina, eritromicina, verapamilul și unele fluorochinolone (norfloxacină, ciprofloxacina) inhibă activitatea enzimelor hepatice responsabile de degradarea teofilinei, pe când anticonvulsivantele (fenitoină, barbituricele, carbamazepina), rifampicina, tutunul și alcoolul sporesc activitatea lor.

Dezavantaje: necesită monitorizare strictă a concentrației plasmatice.

Dozare: de la 150 mg la 450 mg/zi în 2 prize (unde este posibil se monitorizează concentrația plasmatică).

5 Glucocorticoizii

Și-au găsit utilitatea în majoritatea afecțiunilor alergice datorită acțiunii antiinflamatorii, cu eficacitate înaltă și efect foarte rapid, dar fără să modifice boala de bază.

Foarte eficienți în tratamentul urgențelor (edem Quincke, șoc anafilactic, urticarie acută, accesul de astm bronșic).

Realizează efectul prin:

- legarea de receptorii glucocorticoizi citoplasmatici urmată de fixarea în nucleu la nivelul *situs*-ului specific, care reglează exprimarea mai multor gene;

- inhibarea sintezei citokinelor (IL-1, 2, 3, 5, 6, GM-CSF, TNF α , IFN α), ceea ce modifică proliferarea, diferențierea și interacțiunea celulelor inflamatorii;
- inhibarea producerii leucotrienelor, a prostaglandinelor și tromboxanului;
- reducerea diferențierii monocitelor în macrofage, micșorarea chemotaxismului, adeziunii celulare și a fagocitozei;
- inhibarea limfocitelor T și a diferențierii limfocitelor B în plasmocite;
- modificarea procesării Ag și expresiei moleculelor de histocompatibilitate;
- reducerea exudării plasmactice și a secreției de mucus;
- creșterea expresării β_2 -adrenoreceptorilor în căile aeriene și prevenirea desensibilizării lor;
- prevenirea remodelării tisulare.

Forme de administrare diverse: preparate orale, administrare intramusculară, intravenoasă, inhalatorii bronșice sau nazale, picături oftalmice sau preparate topice pentru uz dermatologic.

Corticosteroizii sistemici

- cu durată scurtă de acțiune: cortizon, hidro cortizon;
- cu durată medie de acțiune: prednisolon, metilprednisolon, triamcinolon;
- cu durată lungă de acțiune: dexametazona, betametazona.

Indicații pentru administrare:

- reacțiile alergice severe cu risc vital: starea de rău astmatic, șocul anafilactic, sindromul Lyell, edem Quincke, urticarie acută.

- exacerbarea patologiilor alergice existente, care agravează starea generală a pacienților: dermatita de contact extinsă, boala serului, rinita alergică sezonieră în exacerbare, accesul de astm bronșic, urticaria cronică recidivantă.

- în patologiile alergice cronice corticosteroizii sunt administrați când nu au efect alte metode de tratament, în exacerbările severe și la inițierea tratamentului cu alte grupe de preparate, până la instalarea efectului așteptat.

- în exacerbări (chiar dacă au fost utilizați îndelungat anterior).

Efecte adverse: pirozis, dureri epigastrice, acutizarea sau agravarea ulcerului gastroduodenal, hiperglicemie, agitație, insomnie, tulburări psihotice, cataractă, glaucom, osteoporoză, creșterea catabolismului proteic, miopatii, peteșii, echimoze, telangiectazii, acnee, tulburări sexuale, întârzierea creșterii la copii, deprimarea imunității cu favorizarea infecțiilor, întârzierea vindecării plăgilor, necroza osoasă aseptică, vasculite, pancreatita, retenție hidrosalină, hipokaliemie și creșterea TA. Dozele mari și tratamentul îndelungat pot provoca fenomene de hipercorticism exogen (facies în "lună plină", adipozitate), la întreruperea bruscă a tratamentului semne de insuficiență suprarenaliană.

Dozele variază mult în dependență de tipul și severitatea afecțiunii.

Corticosteroizii inhalatori pentru tratamentul astmului bronșic

Efectele adverse ale corticoterapiei sunt minime, nu deprimă funcția cortico-suprarenalelor, decât în cazul inhalării unor doze mari (1500 $\mu\text{g}/\text{zi}$ pentru adulți și 800 $\mu\text{g}/\text{zi}$ pentru copii).

Efectul se instalează tardiv și sunt folosite doar în tratamentul de întreținere și de prevenire a acceselor (nu și pentru jugularea lor).

Efectele secundare locale sunt rare (micoză bucală, iritație faringiană, disfonie).

Beclometazona dipropionat - aerosol 50, 100, 250 $\mu\text{g}/\text{doză}$ sau pulbere câte 50 sau 100 $\mu\text{g}/\text{doză}$.

Budesonida - aerosol 50, 100, 200 $\mu\text{g}/\text{doză}$, pulbere câte 100, 200 sau 400 $\mu\text{g}/\text{doză}$ sau soluție pentru nebulizare, care conține 250 sau 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Fluticazona propionat - aerosol 25, 50, 125 $\mu\text{g}/\text{doză}$.

Dozarea pentru corticosteroizii inhalatori în corespundere cu treapta de tratament antiastmatic.

Corticosteroizii topici

Corticosteroizii topici permit evitarea efectelor adverse sistemice, reduc inflamația mucoasei. Ei sunt în special benefici în reducerea sensibilității sezoniere deoarece au acțiune mai lentă și de lungă durată.

Astfel, se indică începerea tratamentului cu corticosteroizi înainte de debutul sezonului alergic.

Indicații: rinita alergică, conjunctivita alergică, dermatita atopică.

Efectele secundare ale corticoterapiei topice includ: senzația de arsură, prurit, uscăciune; dermatita de contact la dermatocorticoizi (sau la excipienți); foliculita, atrofia dermo-epidermică (pielea atrofică este mai subțire, mai fragilă, transparentă, lucioasă, hipopigmentată), teleangiectaziile, purpura, vergeturile (mai ales în aplicarea sub pansament ocluziv); dermatita periorală; acneea rozacee-like; leziuni acneiforme; hipertricoză; hipopigmentarea zonei.

Spray-urile nazale cu corticosteroizii sunt alternative eficiente la antihistaminice.

Budesonida, beclometazona, propionat de fluticazonă

Atunci când sunt folosite regulat și pentru o perioadă destul de îndelungată pentru a atinge efectul complet, aceste *spray*-uri controlează simptomele nazale mai bine decât antihistaminicele. În cazul, în care *spray*-ul nazal irită mucoasa nazală, poate fi de ajutor folosirea ulterioară a *spray*-urilor nazale saline sau pe bază de apă.

Dozare: 1 puf în fiecare narină de 2 ori/zi.

Furoat de mometazonă

Forme de prezentare: *spray* nazal - suspensie apoasă (Nazonex) și cremă pentru uz topic (Elocom).

Un glucocorticosteroid topic cu proprietăți antiinflamatorii locale, antipruriginose, vasoconstrictoare, la doze care nu au efecte sistemice.

Fiecare pulverizare eliberează aproximativ 100 mg de furoat de mometazonă.

Indicații: rinită alergică sezonieră și perenă, dermatita atopică.

La pacienții cu forme clinice moderate și severe de rinită alergică se recomandă folosirea ca tratament profilactic, începându-se tratamentul cu 2-4 săptămâni înaintea debutului sezonului polenic. Debutul acțiunii semnificative din punct de vedere clinic, survine la 12 ore după prima doză administrată.

Efectele adverse sunt rare: epistaxis, faringită, senzație de arsură și iritație nazală sau la locul de aplicare a cremei.

Dozare: 2 pufuri în fiecare narină o dată pe zi. Odată ce simptomele sunt controlate, se recomandă reducerea dozei la un puf în fiecare narină ca doză de întreținere. Cremă: aplicare în strat subțire la nivelul zonelor afectate o dată pe zi.

Propionat de fluticazonă (Cutivate) - cremă pentru uz topic.

Indicații: eczema atopică, dermatite de contact, reacții după înțepături de insecte.

Mod de administrare: Se va aplica pe zona afectată un strat subțire de cremă sau unguent, de două ori pe zi.

Contraindicații: acnee rozacee, acnee vulgară, dermatite periorale, infecții virale cutanate primare, hipersensibilitate la oricare din ingredientii, prurit perianal și genital.

Utilizarea preparatului nu este indicată în tratamentul infecțiilor leziunilor cutanate primare.

Picături oftalmice

Dexametazona picături oftalmice, utilizată în conjunctivita alergică.

Contraindicații: ulcer gastroduodenal, psihoze, osteoporoză, cetoacidoză diabetică, sindrom Cushing, herpes simplex acut, varicela și cele mai multe afecțiuni virale ale corneei și conjunctivei, tuberculoza, afecțiuni micotice, infecții acute purulente netratate, perioada de alăptare.

Reacții adverse: determină creșterea presiunii intraoculare.

Administrare locală: 1-2 pic. în sacul conjunctival, inițial la fiecare 30-60 min, apoi la 2-4 ore. Tratamentul se va reduce ulterior la 1 pic. de 3-4 ori/zi până se obține efectul dorit.

6 Antagoniștii leucotrienelor

Blochează efectul bronhoconstrictor (care este de 1000 de ori mai puternic decât al histaminei) și proinflamator al leucotrienelor din căile aeriene prin două mecanisme: inhibarea sintezei tuturor leucotrienelor prin întreruperea căii 5-lipooxigenazei (zileuton) sau blocarea acțiunii leucotrienelor la nivelul receptorilor situați pe mucoasa bronșică (zafirlucast, montelucast).

Zileuton

Blochează 5-lipooxigenaza. La pacienții astmatici ameliorează funcția

ventilatorie și reduce frecvența exacerbărilor.

Indicații: ca și alternativă la dozele mici de corticosteroizi în astmul persistent ușor și moderat; tratament adjuvant la pacienții care nu răspund la doze mari de corticosteroizi inhalatori. Nu se folosește în tratamentul acceselor de astm. Este eficient și pentru rinita asociată.

Dezavantaje: necesită monitorizarea enzimelor hepatice.

Efecte adverse: hepatotoxicitatea.

Contraindicații: insuficiența hepatică, sarcina și lactația, vârsta sub 12 ani.

Dozare: 300-600 mg x 4 ori/zi *per os*.

Zafirlucast și montelukast

Blochează acțiunea leucotrienelor la nivelul receptorilor specifici. La pacienții astmatici ameliorează funcția ventilatorie și reduc frecvența exacerbărilor, reduc necesitatea în administrare de beta₂-mimetice.

Indicații: ca alternativă la dozele mici de CS în astmul persistent ușor și moderat; tratament adjuvant la pacienții care nu răspund la doze mari de corticosteroizi inhalatori. Nu se folosesc în tratamentul acceselor de astm. Sunt eficiente și pentru rinita asociată.

Dezavantaje: necesită monitorizarea enzimelor hepatice.

Efecte adverse: sunt mai bine tolerate, hepatotoxicitatea este mai rară.

Contraindicații: insuficiența hepatică, sarcina și lactația, vârsta sub 12 ani (pentru zafirlucast).

Interacțiuni: administrarea la mese reduce biodisponibilitatea preparatului.

Dozare: zafirlucast 20-40 mg x 2 ori/zi *per os*, montelukast 5-10 mg *per os* o dată/24 ore (pe noapte).

7 Anticorpi anti-IgE

Omalizumab (Xolair)

Anticorpi monoclonali. Se atașează de IgE, prin urmare reduc numărul de IgE libere în sânge, capabile să producă reacția alergică.

Indicație: astmul bronșic alergic cu simptomatologie necontrolată de corticosteroizii inhalatori.

Contraindicații: hipersensibilitatea la preparat, bronhospasm, *status astmaticus*, vârsta sub 12 ani.

Cu precauție în insuficiența hepatică și renală, patologii autoimune, sarcină, lactație, DZ (prezența zaharozei în compoziția preparatului).

Efecte adverse: alergice - rare (urticarie, prurit cutanat, reacții anafilactice, edem angioneurotic); SNC (frecvent cefalee, rar vertijuri, somnolență, parestezii, sincope); cardiovasculare (rar hipotensiune ortostatică); respiratorii (rar faringită, tuse, bron-

hospasm, foarte rar edem glotic); digestive (rar sindrom dispeptic); locale (eritem, prurit și durere la locul injectării); sindrom astenic rar, foarte rar infecții helmintice, sinteza de anticorpi către omalizumab.

Dozare: numai administrare subcutanată (nu i.m. sau i.v.) 150-375 mg o injectare la 2-4 săptămâni. Doza depinde de concentrația IgE totale în ser și de masa corporală a pacientului.

8 Agenți imunomodulatori pentru uz topic

Pimecrolimus (Elidel)

Derivat macrolactam ascomicină.

Indicații - dermatita atopică.

Nu se aplică pe membranele mucoase, nu se aplică sub pansament ocluziv. Crema nu trebuie aplicată pe zone cutanate afectate de infecții acute virale (*herpes simplex*, varicela). Prudență în alăptare.

Efecte adverse: Senzație de arsură la locul aplicării, iritație, prurit, eritem la locul aplicării, infecții cutanate (foliculită). Dureri, paretezii, descuamare, uscăciune, edem și agravarea afecțiunii preexistente.

Administrare: strat subțire la nivelul zonei afectate de 2 ori/zi, poate fi folosită pe toată suprafața cutanată.

B. TRATAMENTUL SPECIFIC (DESENSIBILIZAREA SPECIFICĂ, IMUNOTERAPIA CU ALERGENI)

Injectarea repetată a dozelor progresive de alergen, subcutanat (eficient în rinita alergică și astmul bronșic alergic); și-a demonstrat eficiența prin studii clinice controlate.

Două tehnici:

- desensibilizarea clasică cu creșterea lent progresivă a dozelor până la obținerea unei doze de întreținere, în jurul lunii a II-a de tratament;
- desensibilizarea accelerată, crescând dozele foarte rapid pentru obținerea unei doze de întreținere în câteva zile.

Indicații:

- rinita alergică severă, cu răspuns insuficient la tratamentul medicamentos și al căror alergen incriminat nu poate fi evitat sau dacă în timpul sezonului sunt necesari corticosteroizii sistemici;
- conjunctivita alergică asociată cu rinita alergică;
- în unele cazuri de astm bronșic alergic (rezultate contradictorii);

- anafilaxia sistemică la veninul de himenoptere (dar trebuie menținută pentru o durată indefinită, reapariția simptomelor fiind posibilă la următoarea înțepătură după stoparea tratamentului);

- tratamentul se inițiază imediat după finisarea sezonului de polenizare, pentru a fi pregătit pentru sezonul următor.

Efecte imunologice:

- nivelul circulant de IgE împotriva alergenului injectat crește ușor în primele luni, apoi scade până la valori esențial mai mici decât cele anterioare tratamentului;

- sunt reduse sau chiar eliminate majorările sezoniere de anticorpi IgE la polen;

- se produc anticorpi blocați IgG;

- posibil modificarea activității limfocitelor T reglatoare cu supresia producției de anticorpi IgE;

- la nivelul celulelor mononucleate din sângele periferic, răspunsul cu citokine al Th2 este deviat spre un răspuns Th1;

- creșterea pragului pentru eliberarea mediatorilor inflamatorii și diminuarea reacțiilor alergice întârziate (scade sensibilitatea biologică a organelor țintă: ochi, nas, bronhii, piele);

- toate aceste efecte au specificitate de alergen.

Efecte clinice:

- crește toleranța pacienților la expunerea la alergen timp îndelungat, în perioadele de efectuare a imunoterapiei;

- unii devin complet asimptomatici, doar un număr foarte mic nu au nici un efect pozitiv la tratamentul specific;

- după întreruperea tratamentului efectul obținut poate persista sau nu;

- efectele clinice sunt specifice doar pentru alergenul injectat.

Tehnica:

- după evaluarea clinică minuțioasă se injectează repetat subcutanat doze progresiv crescânde, 1-2 ori pe săptămână, o soluție sterilă, care conține alergenul sau un complex de alergeni, până se ajunge la doza de întreținere;

- doza de întreținere este stabilită individual la fiecare pacient, când se obține ameliorarea clinică;

- doza de întreținere se injectează timp de 3-5 ani (sau uneori perioade indefinite de timp) la intervale de 2-4 săptămâni.

Efecte adverse:

- reacții locale sau sistemice, foarte rar deces;

- reacții cutanate localizate (de tip imediat sau tardiv) la locul injectării, ne periculoase, dar necesită ajustarea dozei pentru a evita efectele sistemice;

- reacții sistemice imediate sau șoc anafilactic (riscul există la fiecare injectare, de aceea este obligatoriu efectuarea injecțiilor în staționar cu supravegherea atentă de către medicul alergolog și monitorizarea strictă a dozajului);
 - exacerbarea manifestărilor alergice sub tratament (impune reducerea dozelor).
- Nu se cunosc efecte adverse pe termen lung.

Contraindicații relative:

- astm bronșic necontrolat;
- administrarea beta-blocantelor;
- comorbidități importante;
- vârsta sub 5 ani;
- sarcina;
- imposibilitatea administrării tratamentului.

Ineficiența terapeutică:

- timp de 2 ani nu se obține ameliorare clinică, nu scade necesitatea utilizării medicamentelor și nu diminuează sensibilitatea la alergenul respectiv;
- cauze: acțiunea nefavorabilă a factorilor de mediu, alegerea greșită a alergenului, utilizarea dozelor prea mici, dezvoltarea reacțiilor alergice la alți alergeni, diagnostic eronat.

Desensibilizarea accelerată

Desensibilizarea rapidă pentru alergia cu IgE la unele medicamente (penicilina) nu are utilizare pe scară largă, mai eficientă este evitarea preparatului incriminat. Constă în injectarea dozelor progresive, începând de la doze extrem de mici, în decurs de minute sau ore, dar eficiența se menține doar pe perioada de tratament neîntrerupt.

RINITA ALERGICĂ

Tema VIII

1 Definiție

Rinita alergică - totalitatea simptomelor nazale (episoade de congestie nazală, rinoree apoasă, strănut, prurit nazal și al palatului), care apar ca rezultat al declanșării unei reacții inflamatorii de hipersensibilitate, mediată prin IgE, la aeroalergenele, ce s-au precipitat pe mucoasa nazală.

Atunci când este însoțită de simptome oculare (lăcrimare, senzație de iritare, hiperemia sclerei) este numită *rinoconjunctivită alergică*.

2 Epidemiologie

Este cea mai frecventă patologie cronică în SUA, afectând 10-25% adulți și circa 40% copii. Incidența maximă este atinsă în adolescență și scade odată cu avansarea în vârstă.

Impactul rinitei alergice. Reducerea calității vieții. Asocierea cu alte comorbidități: astmul bronșic extrinsec, sinuzita cronică, polipoza nazală, otita medie seroasă și tulburări de somn.

3 Clasificare

- Rinită alergică sezonieră (polinoză, febra de fân).
- Rinită permanentă (perenă, nesezonieră).

În funcție de durată:

- rinită alergică intermitentă (manifestările clinice prezente în mai puțin de 4 zile/săptămână sau < 4 săptămâni/an;
- rinită alergică persistentă (manifestările clinice prezente > 4 zile/săptămână sau > 4 săptămâni/an.

În funcție de severitate:

- rinită alergică ușoară (nu este prezent nici unul din criteriile de mai jos);
- rinită alergică severă - cel puțin unul din criteriile următoare: tulburări de somn, afectarea activității zilnice (sport *etc.*), afectarea activității intelectuale (studii sau muncă), alte simptome deranjante.

4 Etiologie

Rinita alergică se datorează reacției de hipersensibilitate de tip imediat ce are loc în mucoasa nazală, declanșată de alergenele din aer.

Rinita alergică *sezonieră* (polinoza) apare exclusiv în perioadele de polenizare, (caracter sezonier). Poate fi declanșată de polenul diferitor tipuri de plante, cum ar fi: graminee (secara), ierburi, pomi (mesteacăn, stejar), arbuști (alunul) și plante medicinale (pelinul negru). În funcție de perioadele de polenizare ale acestor plante, polinoza poate să apară de mai multe ori pe an.

Rinita alergică *perenă* (persistă tot anul, nu-i este caracteristică sezonalitatea). Agenții cel mai frecvent incriminați sunt mucegaiurile din case, scuamele de animale (pisici, rozătoare, iepuri, câini, păsări), acarienii din genul *Dermatophagoides* (habitează în covoare, saltele, perne) precum și unele insecte.

5 Patogenie

Rinita alergică este declanșată de degranularea mastocitelor, rezultată din cuplarea alergenului cu IgE fixate pe mastocite. Expunerea inițială la alergen activează secreția de către limfocitele B a anticorpilor IgM de afinitate joasă. Expunerile repetate la alergen, la subiecții cu predispoziție genetică, generează al II-lea răspuns imun, caracterizat prin comutarea la IgE. Totodată, circulara liberă a IgE în sânge nu cauzează simptomele alergice. Doar după legarea acestora de receptorii pentru IgE de pe suprafața bazofilelor și mastocitelor, în caz de re-expunere la alergen, pot fi declanșate simptomele rinitei. Pentru a stimula degranularea, este nevoie ca pe suprafața mastocitului să se fixeze circa 300 molecule de IgE. De aceea, este deseori necesară trecerea a câtorva sezoane de expunere la unul și același alergen, pentru ca

să fie posibilă fixarea unui număr suficient de IgE pe suprafața mastocitelor, care să genereze degranularea.

În câteva minute de la expunerea la alergen, mastocitele sensibilizate de IgE, degranulează și eliberează mediatori: histamina, proteaze, leucotriene, prostaglandine și citokine. O parte dintre acești mediatori provoacă simptomele precoce ale rinitei alergice: strănut, prurit, rinoree, pe când alți mediatori stimulează infiltrarea mucoasei nazale cu celule inflamatorii: bazofile, eozinofile, neutrofile, mastocite și monocite, provocând congestie nazală. În condiții de stimulare cronică de către alergen în timpul unui sezon de polenizare, crește numărul de receptori pentru IgE, astfel, cu timpul, degranularea mastocitelor poate fi declanșată de către cantități tot mai mici de alergen.

Pe lângă interacțiunea alergenuului cu mastocitele, el se comportă ca oricare antigen (*nonself*) și este prezentat limfocitelor Th de către celulele prezentatoare de antigen. Activarea acestor celule prezentatoare de antigen (monocite, limfocite B, celule dendritice) reprezintă o sursă importantă de citokine, în special TNF α , IL-1, IL-6. La fel, celulele Th activate tind să se diferențieze pe calea Th2, caracterizată prin producerea de IL-4, IL-5, IL-9, IL-13. Aceste citokine reprezintă și ele o componentă majoră a răspunsului inflamator în rinita alergică și contribuie la producerea, recrutarea și activarea eozinofilelor, mastocitelor și bazofilelor.

Ca rezultat al acestor procese inflamatorii, pe parcursul expunerii la alergen, rinita evoluează pentru a deveni mai dependentă de mediatorii asociați cu infiltrarea de celule precum eozinofilele, bazofilele, neutrofilele, monocitele, limfocitele Th și mastocitele. Simptomele rinitei acute (strănutul, pruritul și rinoreea) reflectă eliberarea de mediatori vasoactivi, în special a histaminei. Odată cu persistența rinitei alergice sezoniere sau permanente, celulele ce infiltrează mucoasa produc citokine și alți mediatori inflamatori, care provoacă hipersecreția de mucus, edemul tisular, hiperplazia celulelor caliciforme și leziune tisulară, care, în timp, ajung să fie principalele responsabile de simptomele alergice la acești pacienți.

Eozinofilele reprezintă un element important al inflamației din rinita permanentă și determină evoluția rinitei sezoniere (persistența, răspunsul slab la antihistaminice). Eozinofilele eliberează o varietate de mediatori (leucotriene, peroxidaze, interleukine și factorul activator plachetar), care sunt componente importante în răspunsul alergic cronic și produc în special congestie nazală.

Astfel, evoluția naturală a rinitei alergice este de la rinita acută, proces alergic mediat de mastocite, care răspunde la antihistaminice, spre un proces inflamator cronic mediat de eozinofile, mult mai puțin responsiv la antihistaminice. Pentru că odată cu progresarea rinitei alergice rolul patogenetic al histaminei scade, antihistaminicele devin mai puțin eficiente.

Uneori, polinoza se asociază și cu o reacție încrucișată la alimente, ce conțin proteine, a căror structură moleculară este similară cu a alergenuului din polen (*sindromul alergiei orale*). Se întâmplă adesea ca persoanele alergice la polenul de mesteacăn, de exemplu, să reacționeze alergic și la alune.

6 Tablou clinic

Rinita alergică sezonieră. Accese de strănut, rinoree apoasă și obstrucție nazală, însoțite de prurit nazal, la nivelul palatului, faringelui, ochilor, cu debut brusc sau progredient, după ce începe sezonul polenizării. Pot apărea cefaleea frontală, artralgii, mialgii, iritabilitate, probleme de concentrare, mai rar anorexie, depresie, insomnie. Datorită simptomelor *flu-like*, a primit denumirea populară de "febra de fân", deși pentru rinita alergică febra nu este caracteristică.

Rinita permanentă (nesezonieră). Simptome similare, dar cu evoluție continuă și de obicei mai puțin exprimate. Debut imprevizibil pe parcursul anului. Simptomele extranasale (conjunctivita) sunt neobișnuite. Această diferență de rinita sezonieră poate fi explicată de granulele de polen ce sunt suflate de curenții de aer și sunt precipitate pe conjunctivă, în încăperi însă, aerul este mai liniștit. Obstrucția nazală cronică este predominantă, uneori afectând și trompa lui Eustachio (otite medii frecvente). Tulburările auditive consecutive sunt dese la copii.

Inspecția relevă obstrucție nazală și respirație bucală, secreții nazale apoase (în cazurile de rinită alergică severă secrețiile pot fi albicioase), hiperemia conjunctivelor, lăcrimare, pungi sub ochi. Rinoscopia anterioară pune în evidență mucoasă nazală palidă sau violacee, cornetele nazale inferioare și medii edemate. La orofaringoscopie - scurgere de secreții clare pe peretele posterior al faringelui.

7 Diagnostic

Diagnosticul este stabilit în baza anamnezelor familiale pozitive pentru boală atopică, episodului de expunere la alergen (pentru rinita sezonieră).

Examenul clinic relevă mucoasa nazală palidă sau cianotică și tumefiată, cu secreții clare. La copii frecvent se observă palatul înalt, respirație bucală și malocluzie dentară.

Diagnosticul este susținut de prezența eozinofilelor în secrețiile nazale și de teste cutanate (*prick* testul este de elecție) pozitive la polenuri (pentru rinita sezonieră) și la acarieni sau mușcagii (pentru rinita permanentă). În lipsa posibilității efectuării testelor cutanate, se practică RAST, deși este mai puțin sensibil. Totodată, un rezultat negativ la RAST în asociere cu o clinică intens sugestivă necesită reevaluare.

8 Diagnostic diferențial

Rinitele infectioase

Rinita virală ar putea fi dificil de diferențiat de rinita sezonieră. Pruritul, strănutul paroxistic și secrețiile clare sunt mai specifice rinitei alergice. Rinita virală produce secreții mai vâscoase, purulente, cu neutrofile în frotiu versus eozinofile în cazul rinitei alergice. Simptomele conjunctivale sunt mai puțin pronunțate, iar

la inspecție, mucoasa este eritematoasă și edemată. Simptomele nazale ar putea fi însoțite de febră moderată, odinofagie *etc.*, care se rezolvă în 7-10 zile, comparat cu durata mult mai mare în cazul rinitelor alergice sezoniere. Secrețiile nazale gălbui sunt sugestive pentru infecție bacteriană. Alte cauze de rinită infecțioasă: tuberculoza, sifilisul, infecțiile fungice.

Sinuzita bacteriană cu sau fără polipoză nazală produce un spectru de simptome ce include rinoreea purulentă, drenaj faringian posterior de secreții mucopurulente, congestie nazală, senzație de presiune în regiunea facială, uneori tuse. Deseori pentru stabilirea diagnosticului de sinuzită este nevoie de CT.

Rinitele inflamatorii

Rinită non-alergică cu eozinofilie - (sindromul de rinită eozinofilică non-alergică, NARES - *non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome*) - inflamație eozinofilică permanentă asociată cu sinuzită cronică și polipoză nazală. Simptome nazale permanente (în special congestia nazală) și ocazional eozinofilie în sânge în absența sensibilității documentate la alergeni. Acești pacienți nu sunt atopici, dar pot avea hipersensibilitate la aspirină și alte AINS. Este diagnosticată în baza froturilor nazale la eozinofile. Deseori poate fi confundată cu rinita vasomotorie. În comparație cu cea din urmă, NARES răspunde mai frecvent tratamentului cu cromone intranasale și corticosteroizi.

Rinitele hormonale manifestate prin congestie nazală cronică și rinoree pot fi secundare patologiei tiroidiene (hipotiroidismului, hipertiroidismului), administrării contraceptivelor orale, sarcinii și menopauzei.

Rinitele medicamentoase. Utilizarea îndelungată a decongestionanțelor nazale topice, unele medicamente antihipertensive (*beta*-blocantele, metildopa), AINS, abuzul de cocaină.

Rinita vasomotorie - tulburare caracterizată de disfuncție nervoasă nazală autonomă. Tablou cu congestie nazală cronică, cu drenaj faringian posterior, lipsit de strănut, rinoree, prurit, conjunctivită și alte manifestări sistemice specifice pentru rinita alergică. Este frecvent indusă de iritanți (aer poluat, fum de țigară), aer rece, de unele alimente (rinita gustatorie - mecanisme vagale). Pacienții cu rinită vasomotorie au testele cutanate la alergene negative și eozinofilele în secrețiile nazale lipsă (se mai numește *rinita non-alergică fără eozinofile*). Antihistaminicele topice sunt deseori eficiente, ocazional corticosteroizii topici sau colinoliticele (ipratropium nazal).

Rinite de cauze anatomice

Rinita atrofică este caracterizată prin atrofia mucoasei nazale, congestie nazală și percepție de miros urât. Des întâlnită la vârstnici, cauza cea mai frecventă fiind devascularizarea după intervenții chirurgicale la nas sau traumatisme.

Blocaj nazal unilateral cronic - sugestiv pentru un defect anatomic (sept nazal deviat sau fracturat), de asemenea polipi nazali, tumori și corpi străini. Necesită CT a nasului și sinusurilor și posibil rinoscopie.

Alte cauze de rinită favorizată de unele tulburări anatomice: devierea de sept nazal, scurgerea de lichid cefalorahidian *etc.*

9 Tratament medicamentos

Antihistaminicele - medicamente de primă linie. Ameliorează simptomele acute ale rinitei alergice (strănut, prurit, rinoree și conjunctivită), nu influențează congestia nazală. Din acest motiv au fost elaborate preparate combinate de antihistaminic plus decongestionant.

Antihistaminicele de generația I (clorfeniramina, difenhidramina, clemastina) provoacă somnolență, cele de generația a II-a (fexofenadina, desloratadina și loratadina) au durată acțiunii mai îndelungată și nu au efecte sedative. Antihistaminicul cu administrare topică intranasală (azelastina) nu are un efect mai rapid față de cele orale, dar spre deosebire de acestea, are și efect decongestionant.

După cum s-a menționat anterior, în condițiile de expunere cronică la alergen, așa cum des se observă în rinita alergică permanentă sau după câteva zile de expunere permanentă la polen (în cazul rinitei alergice sezoniere), eficiența antihistaminicelor scade.

Decongestionantele

Simpatomimeticele (fenilefrina sau pseudoefedrina) sunt frecvent asociate cu antihistaminicele. Administrare cu precauție la pacienții cu HTA.

Blocanții leucotrienelor

Zileuton, zafirlukast, montelukast au o eficiență relativ mai înaltă comparând cu antihistaminicele. Rezolvă simptomele ca strănutul, rinoreea și spre deosebire de antihistaminice - și congestia nazală. Montelukast a ameliorat semnificativ simptomele oculare și nazale și a sporit calitatea vieții la pacienții cu rinita alergică sezonieră și permanentă.

Cromonele

Cromoglicatul nazal stabilizează membrana mastocitelor, posedând și efect antiinflamator. Cromoglicatul poate fi mai eficient pentru prevenire, decât pentru jugularea simptomelor acute. Ameliorează simptomele la pacienții cu forme ușoare și moderate de rinită alergică, poate fi eficient în asociere cu CS în tratamentul simptomelor refractare. Ameliorează congestia nazală și simptomele oculare. Dezavantaje: administrare frecventă (1-2 pufuri în fiecare narină la fiecare 3-4 ore), este costisitor.

Corticosteroizii

CS în *spray* intranasal (fluticazona, triamcinolona, flunisolida, budesonida și mometazona) sunt considerați ca fiind cel mai eficient tratament al rinitei alergice și sunt medicația de primă linie în cazul formelor moderate și severe de rinită alergică.

Terapia cu CS trebuie administrată cel puțin timp de 1 săptămână, pentru a fi complet activă și în mod ideal necesită a fi administrată anterior expunerii la alergen.

Cu toate acestea, corticosteroizii în *spray* intranasal încep să producă ameliorarea simptomelor în mai puțin de 24 ore (uneori în 6-8 ore). Deși eficiența este maximă în administrarea continuă, administrarea la necesitate este la fel eficientă.

Terapia topică cu corticosteroizi nu inhibă sinteza de IgE și nici degranularea mastocitelor, care, până nu demult, erau considerate ca determinante ale rinitei alergice. Utilizarea intranasală a CS se asociază cu scăderea eozinofiliei nazale, numărului mastocitelor și expresiei citokinelor. Eficiența corticosteroizilor nazali confirmă semnificația acestor mecanisme non-histaminice în fiziopatologia rinitei alergice.

Atunci când sunt administrate după indicații, CS au puține reacții adverse.

Inițial se administrează 2 pufuri de 2-4 ori pe zi. După ameliorarea simptomelor se micșorează doza pe măsura toleranței. În formele refractare deseori se recurge la o cură de corticoterapie sistemică (prednisolon 30 mg/zi p.o.) cu reducerea treptată a dozelor până la anulare.

Imunoterapia (desensibilizarea)

Este recomandată dacă alergenul nu poate fi evitat, tratamentul medicamentos este prost tolerat sau dacă în timpul sezonului sunt necesari corticosteroizii sistemici. Tratamentul trebuie inițiat imediat după încheierea sezonului de polenizare, pentru ca pacientul să fie pregătit pentru următorul. Efectele imunoterapiei, spre deosebire de farmacoterapie, persistă mulți ani după o cură de 3-5 ani (care poate fi eficientă și pentru toată viața). Totodată imunoterapia este asociată cu un anumit risc de anafilaxie.

Constă în injectarea regulată a alergenului purificat într-o concentrație subpragală (10-15 μ g), pe o perioadă de circa 3-5 ani.

La pacienții sensibilizați la multipli antigeni imunoterapia nu este eficientă (chiar periculoasă).

Anticorpi anti-IgE (omalizumab)

Eficiența a fost evaluată doar pentru rinita alergică sezonieră. Ameliorează semnificativ simptomele nazale, reduc utilizarea antihistaminicelor și sporesc calitatea vieții. Omalizumabul reduce riscul de anafilaxie la pacienții ce practică imunoterapia, astfel făcând posibilă utilizarea imunoterapiei și la pacienții astmatici cu risc înalt, totodată permițând administrarea dozelor mai mari de alergen. Are aplicare redusă la pacienții cu rinită alergică din cauza costului.

10 Profilaxia

Simptomele pot fi atenuate prin evitarea alergenului.

U *Tema IX* RTICARIA ȘI ANGIOEDEMUL

1 Definiții

Urticaria - erupție cutanată, diseminată sau generalizată, alcătuită din papule, plăci sau placarde eritemato-edematoase, ce implică epidermul și dermul superficial; leziunile au marginile bine delimitate, vârf plat, caracter efemer (evoluție de la ore la câteva zile) fiind intens pruriginoase.

Angioedemul (edemul Quincke) reprezintă o erupție edematoasă din hipoderm și țesutul subcutan, cu implicare cutaneo-mucoasă, clinic și histopatologic similară urticariei, dar însoțit mai degrabă de durere decât de prurit.

2 Epidemiologie

Urticaria afectează circa 15-20% din populația generală la un moment dat din viață. Afectează preponderent adulții tineri și copiii. Nu există predilecție de gen pentru urticaria acută, cea cronică fiind mai frecventă la femei (60-75%).

3 Clasificare

După criteriul evolutiv:

- urticarie/angioedem acută (de obicei 12-24 ore, dar poate dura până la 6 săptămâni);

- urticarie/angioedem cronică (durează peste 6 săptămâni).

După factorul declanșator:

- urticaria "spontană" (non-fizică);

- urticaria la factori fizici: urticaria la frig, urticaria la presiune, urticaria la căldură, urticaria solară, dermatografismul, urticaria la vibrație;

- alte tulburări urticariene: urticaria acvagenică, urticaria colinergică (declanșată de efortul fizic cu transpirație), urticaria de contact, anafilaxia/urticaria indusă de efortul fizic;

- urticaria idiopatică (diagnostic de excludere).

Angioedemul poate fi:

- alergic (mediat de IgE);

- non-alergic (non IgE);

-- ereditar;

-- dobândit: IECA, inhibitorii COX (mecanism pseudoalergic);

-- fizic;

- idiopatic.

După mecanismul patogenetic:

- urticaria/angioedemul prin reacții de hipersensibilitate tip I (la medicamente, alimente și înțepături de insecte);

- urticaria/angioedemul prin reacții pseudoalergice (mecanisme IgE independente: AINS, opioide, vancomicină, substanțe de contrast);

- urticaria/angioedemul prin reacții toxice (alimente contaminate cu bacterii ce produc histamină: unele specii de pește);

- urticaria/angioedemul cu complexe imune (boala serului, postvirală, posttransfuzională, patologie tiroidiană, asociată malignităților, asociată bolilor de sistem).

Boli asociate cu urticaria/angioedemul din motive istorice:

- urticaria pigmentară (mastocitoza cutanată);

- vasculita urticariană;

- urticaria familială la frig (vasculită);

- angioedemul nonhistaminergic (angioedemul ereditar).

Sindroame ce pot fi asociate cu urticarie/angioedem:

- sindromul Muckle-Wells (sindromul urticarie-surditate-amiloidoză);

- sindromul Schnitzler (urticarie cronică, nonpruriginoasă în asociere cu febră recurentă, durere osoasă, artralgi, artrită și gamapati cu imunoglobuline M monoclonale cu o concentrație sub 10 g/l);

- sindromul Gleich (angioedem episodic cu eozinofilie);
- sindromul Well (celulita eozinofilică).

4 Etiologie

Majoritatea pacienților au urticaria ca și o boală de piele (*urticaria cronică idiopatică*), însă la unii ea poate fi manifestare a unor afecțiuni serioase de organe interne.

În cca 60% cazuri cauza urticariei/angioedemului **acut(e)** rămâne neclară. Cauzele cunoscute ce provoacă urticaria/angioedemul acut(ă) pot fi: infecții (bacteriene, fungice, parazitare, virale), alimente, medicamente, factori de mediu (polenuri, substanțe chimice, plante, praf, latex, presiune pe tegument/mucoasă, rece, cald), stres emoțional, exercițiu fizic, sarcină.

Cauza urticariei/angioedemului **cronic(e)** este mai greu de stabilit (în cca 80-90% cauza rămâne neclară). Urticaria/angioedemul cronic(ă) poate fi corelat(ă) cu: boli autoimune (în special LES și sindroamele *overlap*), urticaria colinergică (indusă de stres emoțional, supraîncălzire, exercițiu fizic), boli cronice (hipertiroidismul, amiloidoza, *policitemia vera*, neoplasmale, limfoamele), urticaria la frig, crioglobulinemie, sifilis.

Alergia alimentară și alergia la medicamente de obicei nu produc urticarie cronică, deși sunt o cauză frecventă de urticarie acută.

5 Fiziopatologie

În timpul puseului urticarian, mastocitele - celulele efectoare pot fi găsite oriunde, dar cu cea mai mare densitate în derm. După activarea mastocitelor, aceste celule eliberează rapid (în mai puțin de 10 *min*) histamină, leucotriene și prostaglandine, ceea ce provoacă vasodilatare, plasmoragii subcutanate și intradermale și prurit. În circa 4-8 ore apare răspunsul inflamator tardiv, datorat sintezei TNF α , IL-4 și IL-5 ce provoacă infiltrat inflamator și perpetuarea leziunilor cutanate, care încă nu s-au rezolvat.

Două subgrupuri importante ale urticariei cronice sunt reprezentate de urticaria autoimună și cea idiopatică, fiecare constituind câte 40% cazuri. Pacienții din grupul autoimun fac urticarie în lipsa factorilor declanșatori, urticaria autoimună fiind caracterizată de prezența IgG (vs IgE), care se leagă de receptorii de pe mastocite. Pacienții cu urticarie idiopatică prezintă simptome în lipsa triggerilor sau semnelor de proces autoimun.

În cca 20% cazuri de urticarie cronică mastocitele sunt activate de factori fizici. Cele mai frecvent întâlnite forme sunt dermografismul și urticaria colinergică, celelalte fiind mai rare (la rece, la radiație solară, la presiune, la vibrație, la apă).

6 Morfopatologie

Leziunile din urticaria acută morfologic se prezintă cu edem, cu papilele dermale lărgite, venulele postcapilare și vasele limfatice dilatate, fibrele de colagen umflate și celule inflamatorii rare.

Leziunile din urticaria cronică sunt caracterizate morfologic prin același edem, suplimentat prin infiltratul inflamator perivascular alcătuit din limfocitele T CD₄ și CD₈, eozinofile, bazofile și neutrofile.

În cazul angioedemului, au loc modificări similare celor din urticaria acută, dar care se localizează în hipoderm și în țesutul subcutanat.

7 Tablou clinic

În cazul urticariei, pruritul este de obicei primul simptom, urmat de apariția papulelor de 1-5 mm în diametru, care se pot mări în timp. Cele mai mari se estompează în centru, căpătând aspect de inele de eritem și edem. Erupția are caracter efemer (câteva ore), iar atunci când persistă peste 24 ore, trebuie luată în considerație posibilitatea unei vasculite. Erupțiile pot apărea în valuri, de câteva ori pe zi.

Un sondaj de opinie al pacienților cu urticarie cronică a relevat prezența tulburărilor de somn, fatigabilitate și disconfort emoțional. Practic toți pacienții cu urticarie cronică idiopatică periodic prezintă episoade de angioedem. La fel și urticaria cauzată de reacții alergice se poate însoți de angioedem.

Angioedemul se prezintă ca o tumefiere cu localizare subcutanată, în mucoasa respiratorie, digestivă sau genitourinară. Tegumentul supraincizat poate fi eritematos, necomprimabil, prost delimitat de zonele intacte, frecvent pruriginos și uneori dureros (distensia țesutului). Frecvent este însoțit de urticarie (cu excepția angioedemului non-alergic - AEE sau AED). Localizarea cea mai severă a angioedemului este la nivelul laringelui, epiglotei sau limbii cu potențial letal prin obstrucția căilor aeriene. Spre deosebire de alte tipuri de edem, angioedemul nu are predilecție pentru zonele declive, de obicei este asimetric și nu lasă godeu la presiune. Un episod durează între 4 ore și 4 zile cu rezoluție spontană după acest interval de timp. Localizarea la nivelul mucoasei gastrice și a mezenterului determină durere abdominală cu caracter colicativ, care este confundată adeseori cu o indicație de intervenție chirurgicală. Simptomele se instalează în câteva ore și dispar treptat în 2-3 zile. Cel mai frecvent se întâlnește angioedemul la nivelul feței.

8 Diagnostic

Aproximativ 95% dintre pacienții cu urticarie nu reacționează la substanțele ingerate și nu au o altă patologie, care ar cauza apariția leziunilor urticariene. Astfel,

cel mai bun test pentru identificarea celor, care au o cauză anumită ce a precipitat apariția urticariei (factorii fizici, boală autoimună, alergenele sau boală sistemică) este culegerea minuțioasă a anamnesticalui.

Eozinofilia în hemoleucogramă nu este caracteristică urticariei (poate fi asociată unei parazitoze), iar leucopenia poate sugera LES. Dozarea TSH și anti-TPO la pacienții eutiroizi cu urticarie cronică poate descoperi o hipotiroidie subclinică sau tiroidita Hashimoto (prezența anticorpilor antitiroidieni la un pacient cu urticarie cronică poate sugera originea autoimună a acesteia).

Pentru excluderea urticariei fizice, sunt accesibile o serie de teste cum ar fi expunerea pielii la căldură, la gheață, la vibrație, la raze UV sau la apă. Urticaria la soare necesită diferențiere cu alte tipuri de fotosensibilizare, inclusiv porfiriile și cele induse de medicamente. Leziunile cutanate discrete, foarte pruriginoase, provocate de efortul fizic însoțit de transpirație sunt mai mult specifice pentru urticaria colinergică.

Alimentele și medicamentele sunt o cauză puțin probabilă a urticariei cronice, spre deosebire de urticaria acută. Dacă episodul de urticarie apare după 5-30 minute de la ingerarea unui aliment sau medicament, cauza urticariei acute este deseori evidentă. Pentru aceste cazuri se aplică o dietă strictă pe bază de orez și miel cu excluderea oricăror altor alimente pentru o perioadă de 2 săptămâni. Ulterior pacientul va nota toate alimentele reintroduse în meniu pentru a identifica alimentul alergen. Antihistaminicele sunt contraindicate, pentru că vor șterge tabloul clinic și diagnosticarea va fi dificilă. Unii recomandă efectuarea testelor cutanate pentru depistarea alergenului alimentar sau medicamentos.

S-a stabilit o corelație între urticaria cronică și bolile cronice precum sinuzita, infecție gastrică cu *Helicobacter pylori*, colecistita, onicomicoza și *tinea pedis*.

Deși nu este indicată de rutină, biopsia cutanată poate fi utilă pentru depistarea vasculitei urticariene, atunci când leziunile urticariene sunt mai mult dureroase decât pruriginoase, durează peste 24 ore, iar după rezolvare depigmentează pielea.

În asociere cu alte semne clinice, testele ca examinarea scaunului la ouă și paraziți, complementul seric, Ac anti-nucleari, radiografiile dentare, de sinusuri, toracice pot fi de folos.

9 Diagnostic diferențial

Mastocitoza sistemică uneori se poate manifesta cu urticarie cronică. Mastocitoza sistemică este o patologie rară cauzată de majorarea numărului de mastocite atipice în măduva osoasă, piele și alte organe. Patognomonică este triptaza (enzimă specifică mastocitelor) majorată în ser. Această boală se manifestă cu episoade de înroșire a feței (*flushing*), urticarie pigmentară, simptome gastrointestinale și neuropsihice și/sau anafilaxii recurente.

Urticaria pigmentară - o formă a mastocitozei cutanate, caracterizată prin leziuni maculo-papulare persistente, pigmentate, ce conțin "cuiburi" de mastocite.

Simptomele se exacerbează după băi fierbinți, stres, efort fizic *etc.*

Angioedemul non-alergic - patologie caracterizată prin atacuri recurente de angioedem mediat de peptide vasoactive. Angioedemul non-alergic poate fi *ereditar* (AEE) sau *dobândit* (AED).

AEE este o afecțiune rară cu transmitere autozomal dominantă și penetranță incompletă. Ambele tipuri de angioedem (AEE sau AED) sunt cauzate de absența sau deficiența funcțională a inhibitorului C1-esterazei (C1INH) din sistemul complementului, dar care exercită în același timp și un rol inhibitor în sistemul coagulării, fibrinolizei și kalikreinei.

Deficitul de C1INH va determina:

- activarea exagerată a factorului coagulării XII Hagemann;
- scăderea nivelelor circulante de C2 și C4 din sistemul complementului (esteraza C1 activă clivează producția complementului C4 și C2);
- producție crescută de bradikinină.

Bradikinină determină vasodilatație, creșterea permeabilității vasculare și angioedem.

Există 3 tipuri de AEE:

- tipul I (85% din pacienții cu AEE; valorile C1INH serice sunt mult reduse);
- tipul II (15%, C1INH serică este în limite normale, dar este nefuncțională);
- tipul III (apare exclusiv la femei; este declanșat de nivele crescute de estrogen endogen sau exogen; concentrații normale de C1INH).

Criterii de diagnostic pentru AEE: caracterul recurent, durată peste 24 ore, absența urticariei, absența pruritului, lipsa de răspuns la epinefrină și la antihistaminice (angioedemul obișnuit se rezolvă în până la 15 min de la administrarea epinefrinei), istoric familial pozitiv, nivel de C1INH scăzut, C1INH cu funcționalitate sub 50%, nivel de C4 scăzut în afara atacului, nivel de C2 scăzut în timpul atacului.

Angioedemul dobândit apare la pacienți în vârstă, fără anamneză familială, cu boli limfoproliferative, boli autoimune, varii neoplazii. C1INH are concentrație și funcție scăzute nu datorită unui defect genetic, ci datorită prezenței anticorpilor anti-C1INH. Caracteristic în această situație este nivelul scăzut al C1q, care este normal la cei cu AEE.

Atât în AED, cât și în AEE afectarea laringiană este relativ frecventă (precum și cea intestinală - episoade de "ocluzie intestinală"), eficacitatea epinefrinei este redusă și momentul precipitant este, de regulă, o manipulație stomatologică.

Angioedemul la inhibitori de enzimă de conversie este datorat deficitului de catabolism al bradikininei, calea complementului este neafectată.

Tablou clinic

Angioedemul non-alergic se poate manifesta cutanat, respirator și digestiv. Angioedemul ereditar are debut încă din copilărie. AED se manifestă preponderent la vârstnicii cu malignități sau cu paraproteinemii.

Angioedemul la IECA se poate manifesta fie cu o edemație impunătoare, fie cu o tuse cronică apărută din momentul inițierii tratamentului cu IECA.

AEE apare spontan sau în urma unor traumatisme minore. Edemul cutanat nu este pruriginos, persistă câteva zile și nu este însoțit niciodată de urticarie. Localizarea la nivel laringian este mai rară decât în cazul altor tipuri de angioedem, dar se însoțește de o mortalitate mare în lipsa tratamentului specific de urgență, deoarece atacurile de AEE sau AED *nu răspund la adrenalina, la corticosteroizi sau antihistaminice!* Localizarea intestinală provoacă colici intestinale, care pot mima abdomenul acut.

Testele cele mai sensibile sunt dozarea nivelului C1INH, evaluarea funcției C1INH și C4, în special în timpul accesului. Caracterele distincte ale AED sunt lipsa anamnesticalui ereditar, debutul tardiv. Mai mult ca atât, pacienții cu AED pe lângă nivele scăzute de C2 și C4 mai au și nivel scăzut de C1, o proteină ce se află în cantități normale la pacienții cu AEE.

Angioedemul alergic este diferit de aceste tipuri de angioedem prin faptul că, de obicei, se asociază cu urticaria și este mai frecvent pruriginos, răspunde la antihistaminice, steroizi și la epinefrină.

10 Tratament

Urticaria acută este, de obicei, autolimitantă și răspunde la H₁-antihistaminice. Antihistaminicele au un efect mai bun atunci, când sunt administrate profilactic, decât atunci când histamina a fost deja eliberată. În tratamentul urticariei/angioedemului ambele generații de H₁-antihistaminice par a fi la fel de eficiente.

Ocazional, în cazurile cu simptome severe sunt necesare cure scurte de corticosteroizi.

Epinefrina are un efect rapid în rezolvarea urticariei/angioedemului. Pacienții, care au avut episoade de angioedem cu potențial fatal sau anafilaxii, necesită să fie instruiți și să aibă acces la epinefrină în caz de necesitate urgentă (EpiPen).

Medicamentele care pot agrava simptomele sunt β-blocantele (blochează acțiunea epinefrinei), AINS și codeina (pot genera activarea mastocitelor pe cale IgE-independentă).

Antihistaminicele H₁ sunt indicate și în urticaria cronică, dar adeseori nu jugulează suficient simptomele. Unele antihistaminice s-au recomandat ca fiind mai eficiente atunci, când sunt utilizate în anumite tipuri de urticarie (hidroxizina pentru urticaria colinergică, ciproheptadina pentru urticaria la frig). Aproximativ 15% din receptorii histaminici din piele sunt de tip H₂, din acest motiv suplimentarea cu H₂-blocanți, așa ca ranitidina (150 mg de 2 ori pe zi) sau famotidina (20 mg de 2 ori pe zi) aduce beneficii clinice.

Antidepressantul triciclic doxepina (10 mg până la 100 mg seara) are activitate puternică anti-H₁ și H₂, însă se utilizează mai rar din cauza efectului sedativ puternic.

Cazurile severe pot necesita corticosteroizi (10-60 mg prednisolon), însă efectele adverse limitează utilitatea. Antagoniștii receptorilor leukotrienici (montelukast, zafirlucast) nu au arătat beneficii clinice atunci când au fost adăugați la tratamentul cu antihistaminice și alte preparate utilizate pentru jugularea simptomelor.

Simptomele refractare sunt tratate cu preparate din alte grupuri precum: agenți adrenergici, blocanți ai canalelor de calciu (pentru stabilizarea membranelor mastocitelor), antiinflamatoare (hidroxiclorochina, sulfasalazina, dapsona, colchicina), imunomodulatoare (ciclosporina, tacrolimus, micofenolat mofetil) sau antimetabolice (azatioprina, ciclofosfamida, metotrexat), de asemenea imunoglobulină i.v., plasmafereză *etc.*

Angioedemul ereditar

Tratamentul de elecție al episodului acut sever de AEE este reprezentat de concentratul de C1INH obținut din plasmă. O doză de 500-1000 UI intravenos este suficientă pentru întreruperea rapidă a simptomelor. Această doză se poate repeta după 20-30 min în caz de ineficiență. Dacă C1INH nu este disponibil, se poate administra plasma proaspătă congelată.

De menționat că adrenalina, corticosteroizii și antihistaminicele nu pot induce rezoluția episodului acut de AEE!

Asociat acestor medicamente care vizează defectul major în AEE, atacul acut poate necesita tratament cu analgezice (în cazul durerilor abdominale severe), echilibrare volemică (în caz de hipotensiune prin sechestrare lichidiană în spațiul extravascular) sau intubare oro-traheală.

Tratamentul profilactic al AEE include agenți antifibrinolitici (acidul tranexamic) și androgenii atenuați: danazol sau stanazol (stimulează sinteza hepatică de C1INH). De asemenea, anterior intervențiilor stomatologice, endoscoپیilor, intervențiilor chirurgicale, pacienții cu AEE necesită administrarea profilactică de C1INH cu 24 ore anterior procedurii sau de acid tranexamic sau androgeni, începând cu 5 zile anterior acesteia. O alternativă rezonabilă este administrarea de plasmă proaspătă congelată în ziua procedurii sau în ziua precedentă.

Tema X

ANAFILAXIA ȘI

ȘOCUL ANAFILACTIC

1 Definiții

Anafilaxia - reacție sistemică, acută, mediată de IgE, care apare la o persoană anterior sensibilizată, expusă repetat la antigenul sensibilizant, generată de eliberarea masivă și rapidă a aminelor vasoactive, manifestată clinic sub diferite forme, de la formă ușoară la severă și cu potențial letal.

Șocul anafilactic - o anafilaxie severă cu prăbușire cardio-circulatorie și respiratorie.

Reacția anafilactoidă (pseudoalergică) - reacție clinică greu de deosebit de anafilaxie, în care mecanismul este non-imunologic (mediatorii chimici sunt eliberați prin acțiunea directă a substanțelor administrate pe mastocite, fără sensibilizarea prealabilă de către IgE). Este o reacție dependentă de doză, care mimează o reacție alergică și apare la primul contact cu substanța. Susceptibilitatea la această reacție este determinată de factori genetici și de mediu.

2 Epidemiologie

În Statele Unite din șoc anafilactic anual decedează cca 1500-2000 persoane. Cazurile non-fatale sunt mai frecvente și au o incidență de 10-100 cazuri la 100 000 populație pe an. Responsabile de majoritatea reacțiilor anafilactice sunt medicamentele, dintre acestea β -lactamicele și substanțele de contrast sunt incriminate cel mai frecvent. Latexul provoacă reacții anafilactice într-o măsură mai mică, în special la pacienții, care au suferit multiple intervenții chirurgicale încă din copilărie și, desigur, cei cu expuneri frecvente pe parcursul vieții - personalul medical. Decesele prin reacții anafilactice la alimente și înțepături de insecte în SUA numără cca 100 cazuri anual.

3 Etiologie

<i>Substanțele care induc anafilaxia mediată IgE</i>		
proteine	extracte alergene	polen, praf, mucegai
	enzime	papaină, streptokinază, L-asparaginază
	alimente	ou, legume, lapte, nuci, țelină, pește
	seruri	anatoxină tetanică, globulină antilimfocitară, venin de șarpe
	hormoni	insulină, ACTH, progesteron, calcitonină
	vaccinuri	antigripal, antirujeolic, antitetanic
	veninuri	himenoptere
	altele	heparină, latex, barbiturice, lichid seminal
haptene	antibiotice	β -lactamice, etambutol, nitrofurantoin, sulfamide, vancomicină
	dezinfectante	etilenglicol
	anestezice locale	xilină, tetracaină, vitamine
	alte	aminoperidină
<i>Cauzele anafilaxiei nemediate IgE</i>		
mediate de complement și complexe imune		transfuzii de sânge și derivate la pacienții IgA deficitari, hemodializă cu membrană cuproformă
degranulare mastocitară directă		protamina, substanțe iodate de contrast, dextran, miorelaxante, ketamină, anestezice locale, morfinice, antibiotice, amfotericina B
metaboliții acidului arahidonic		AINS
alte		citostatice, efortul fizic
anafilaxia idiopatică		

4 Fiziopatologie

Mecanismul fiziopatologic al reacției alergice IgE mediate presupune activarea preferențială a subpopulației de limfocite T helper de tip 2 (Th2) de către celulele prezentatoare de antigen. Limfocitul Th2, după activare, sintetizează mediatori (IL-4, 5, 6, 10, 13) ce determină pe de o parte creșterea sintezei de imunoglobuline, în special IgE, iar pe de altă parte proliferarea și activarea mastocitelor și eozinofilelor. IgE se leagă apoi, prin receptorii de mare afinitate de mastocite și bazofile, iar prin receptorii de mică afinitate de alte tipuri de celule (limfocite, monocite/macrofage, eozinofile și trombocite). Re-expunerea la același alergen sensibilizant determină legarea de către acesta a moleculelor de IgE cuplate anterior de receptorii celulari și prin această cuplare, provoacă degranularea mastocitelor, care eliberează în țesuturile

înconjurătoare histamina sau alți mediatori chimici. Acești mediatori chimici (mai ales histamina) sunt cauza reacțiilor alergice. Astfel, legarea histaminei de receptorii H_1 mediază pruritul, rinoreea, tahicardia și bronhospasmul. Pe de altă parte, stimularea receptorilor H_1 și H_2 determină cefaleea, înroșirea feței și hipotensiunea arterială.

Pe lângă histamină, în fiziopatologia anafilaxiei au rol important și alți mediatori. Metabolizii acidului arahidonic: prostaglandinele (în special prostaglandina D_2 - PGD_2) și leucotrienele (în special leucotriena C_4 - LTC_4), în timpul anafilaxiei sunt eliberate de mastocite (și într-o măsură mai mică de bazofile) și sunt, de asemenea, considerate a fi importante în fiziopatologia acesteia. PGD_2 mediază bronhospasmul și dilatarea vasculară, principalele manifestări ale șocului anafilactic. LTC_4 este convertită în LTD_4 și LTE_4 și contribuie la chemotaxisul eozinofilelor și neutrofilelor, totodată sunt și mediatori ai hipotensiunii arteriale, bronhospasmului și ai secreției de mucus în timpul anafilaxiei. Alte căi ce se activează în timpul anafilaxiei sunt sistemul complement, sistemul kinină-kalikeină, cascada de coagulare și sistemul fibrinolitic.

De ce depinde capacitatea unui individ de a răspunde prin reacție anafilactică? În inducerea răspunsului prin IgE, de importanță majoră sunt limfocitele Th CD_4 . Celulele CD_4 se pot diferenția fie în Th1, fie în Th2, în funcție de profilul citokinic produs de limfocitul T. Limfocitele Th1 sunt importante în imunitatea celulară și produc interferon gama; Th2 sunt importante în imunitatea umorală și critice pentru reacția alergică. Citokinele produse de Th2 sunt: IL-4, 5, 9 și IL-13. De importanță majoră este IL-4, care constituie factorul ce determină limfocitele B să producă IgE.

Mai mulți factori influențează desfășurarea reacției imune prin Th2 sau prin Th1: determinantele genetice, factorii de mediu și triggerii. Ipoteza igienei sugerează că expunerea la microorganisme din copilărie generează o "deviere imună" de la un răspuns imun pe calea Th2 (care predomină la făt intrauterin) la unul pe calea

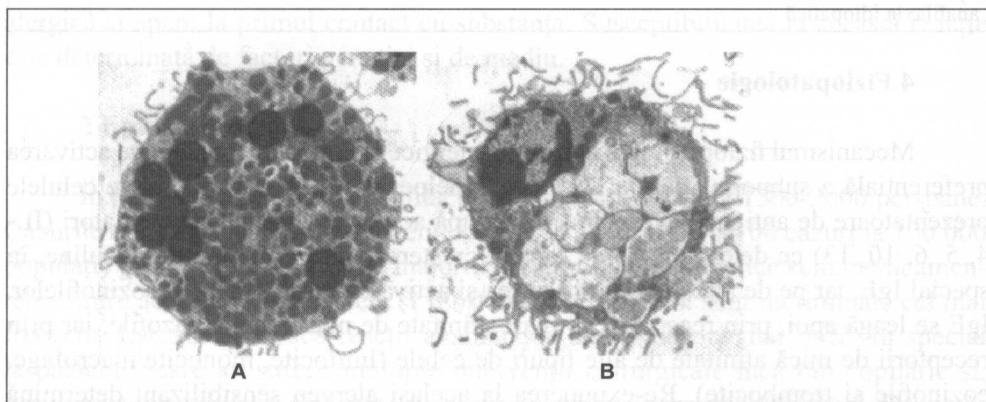


Fig. 19

Degranularea mastocitară.

În microscopia electronică sunt prezentați mastocitul în stare normală (A) și mastocitul imediat după degranulare (B).

Th1. Lipsa acestei "devieri imune" duce la perpetuarea răspunsului Th2 la alergene. Stimulii (microorganismele), care duc la o reacție prin Th1, stimulează sinteza de IL-12 de către celulele prezentatoare de antigen. IL-12 nu doar menține reacția prin Th1, ci chiar inhibă producerea de IgE. Mai mult ca atât, citokinele, precum interferonul gama (produs de Th1) și IL-18 (produsă de macrofage) supresează sinteza de IgE. Astfel, răspunsul prin Th1 este considerat a fi non-alergic.

Concluzie: indivizii din mediul urban, din țările înalt industrializate sunt expuși la puțini stimuli (microorganismele) în perioada dezvoltării sistemului imun și stimulează puțin calea de răspuns prin Th1, ei fiind mai susceptibili la alergii.

5 Tabloul clinic al anafilaxiei

Datorită efectelor sistemice ale histaminei, tabloul clinic este multisistemic. Simptomele apar, de obicei, la câteva minute (până la zeci de minute) de la contactul cu alergenul. Debutul reacției anafilactice poate fi cu pierderea conștienței. Pacienții adeseori descriu o "senzație de sfârșeală iminentă".

Cele mai frecvente manifestări sunt cele cutanate (80-90%), respiratorii (70%), gastrointestinale (30-45%), cardiovasculare (10-45%) și neurologice (10-15%):

- cutaneo-mucoase: urticarie, angioedem (edem al buzelor, limbii sau mucoasei glotice), prurit, paloare sau *flush*;
- respiratorii: dispnee preponderent expiratorie (provocată de bronhospasm) cu *wheezing*, tuse, uneori stridor (în caz de edem laringian obstructiv), dureri toracice (cauzate de bronhospasm sau de ischemia miocardică), disfonie, congestie nazală;
- cardiovasculare: hipotensiune arterială (din vasodilatație sistemică) și tahicardie reflectorie, până la șoc, spasm coronarian (cu fenomene ischemice până la infarct miocardic și tulburări de ritm), bradicardie (semn de prognostic nefavorabil);
- gastrointestinale: dureri abdominale, greață, vărsături, diaree;
- SNC: anxietate extremă, alterarea conștienței, prăbușirea tonusului muscular, sincopă, tremor, senzație de rece (eliberare compensatorie de catecolamine), confuzie, amețeală, tulburări de vorbire *etc.*, în dependență de severitatea manifestării anafilaxiei.

6 Diagnostic

Datorită rapidității dezvoltării tabloului clinic și a potențialului fatal, de obicei, diagnosticul de anafilaxie se stabilește pe criterii clinice: debut acut în câteva minute-ore de la expunerea la alergen, cu urticarie, prurit, edem al căilor aeriene, dispnee, hipotensiune arterială, manifestări digestive.

Atunci când este posibil, se va culege o anamneză scurtă și țintită, pentru a iniția cât mai rapid tratamentul. Anamnesticul trebuie să elucideze un istoric de

atopie sau anafilaxie, expunere la alimente noi, medicamente, înțepături de insecte.

Evaluarea trebuie să se axeze pe manifestările clinice cu potențial letal - examinarea sistemului respirator și cardiovascular cu o atenție deosebită la semnele și simptomele sugestive pentru obstrucția căilor aeriene sau pentru colaps vascular iminent.

Pentru confirmarea anafilaxiei sunt utile 2 teste de laborator: triptaza serică (o proteinază folosită ca marker de activare mastocitară) și N-metilhistamina urinară (metabolit al histaminei). S-a demonstrat că nivelele de triptază corelează cu severitatea reacției. Pentru a fi veridice, aceste teste trebuie efectuate cât mai aproape de reacția anafilactică. De exemplu, concentrația de triptază după o reacție anafilactică provocată de înțepătura de albină atinge nivelul maxim la o oră de la eveniment, iar timpul de înjumătățire este de 2 ore.

Testele de alergie (cutanate, teste de tip RAST) sunt utile în determinarea cauzei anafilaxiei, însă efectuarea testelor cutanate în perioada acută este absolut contraindicată.

7 Diagnostic diferențial

Datorită tabloului clinic variat *diagnosticul de anafilaxie este deseori omis.*

Diagnosticul diferențial se va efectua cu:

- sincopa vaso-vagală;
- *globus hystericus*;
- atacul de panică;
- criza de astm;
- pneumotorace cu supapă;
- obstrucție mecanică a căilor aeriene;
- embolism pulmonar;
- edem pulmonar;
- aritmii cardiace;
- infarct miocardic;
- sindrom carcinoid;
- feocromocitom;
- mastocitoza;
- AVC;
- convulsii;
- intoxicație acută medicamentoasă;
- hipoglicemie;
- angioedem ereditar;
- șoc (cardiogen, septic, toxico-septic).

8 Tratament

Datorită faptului că de cele mai dese ori anafilaxia are un debut acut și evoluție fulminantă, tratamentul se inițiază încă la etapa de prespital.

- Pacienților cu simptome severe de anafilaxie li se va administra masca cu oxigen, se va monitoriza ritmul cardiac și se vor cateteriza venele periferice.

- Se va evalua rapid patența căilor aeriene, care poate fi compromisă fie datorită edemului (angioedem), fie datorită bronhospasmului. În caz de edem laringian se va aplica de urgență cricotireostoma. În caz de stridor sau *wheezing* se va administra epinefrină i.m. (EpiPen) și β -agoniști inhalatori. În caz de bronhospasm refractar la epinefrină, se vor administra corticosteroizi. Aminofilina are acțiune mai rapidă decât corticosteroizii.

- Linia i.v. trebuie să fie de calibru mare. Este preferabilă administrarea soluțiilor izotonice (ser fiziologic, Ringer lactat). Dacă pacientul este tahicardic și hipotensiv, se va administra circa 1 l de lichide i.v., iar la necesitate volumul poate fi mai mare (cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă). În caz de hipotensiune (provocată de vasodilatare și extravazarea lichidului) de primă linie este epinefrina (se va lua în considerație potențialul de a provoca ischemie miocardică la pacienții cu risc). Pacienții, care administrează β -blocante, ar putea să nu răspundă la epinefrină. În astfel de cazuri poate fi util glucagonul. Antihistaminicele se administrează tuturor pacienților cu anafilaxie.

- Corticosteroizii se administrează în anafilaxie pentru a micșora incidența sau severitatea *reacției întârziate* (apare la administrări repetate de alergen) sau *bifazice*. CS într-o măsură mai mică influențează evoluția fazei acute, de aceea epinefrina și antihistaminicele au prioritate.

- Manifestările cutanate și gastrointestinale sunt deranjante, dar fără potențial letal. De obicei, se jugulează cu epinefrina și antihistaminicele. CS previn recurențele simptomelor atât cutanate, cât și celor sistemice, care pot apărea la 6-8 ore după jugularea cu succes a episodului (reacția bifazică). Un efect suplimentar pot avea H_2 -histaminoblocanții.

Pacienții cu simptomă cardiovasculară și respiratorie, care au suferit un episod de anafilaxie generată de un trigger din mediul ambiant, acolo unde accesibil se instruiesc în vederea purtării și administrării la necesitate a epinefrinei autoinjectabile.

ALERGIA MEDICAMENTOASĂ

Tema XI

1 Generalități

Alergia medicamentoasă este o reacție adversă imprevizibilă și independentă de doză la medicamente și constă dintr-un spectru de reacții de hipersensibilitate diverse ca mecanism de producere și ca prezentare clinică, ce apare la subiecții susceptibili.

Clasificarea reacțiilor adverse la medicamente

OMS definește reacția adversă la medicamente (RAM) ca orice efect nociv, neintenționat și nedorit, ce apare în urma administrării unui medicament la doze utilizate pentru prevenție, diagnostic sau tratament. RAM se împart în *previzibile* (tip A) și *imprevizibile* (tip B).

Reacțiile previzibile sunt dependente de doză, în corelație cu acțiunile farmacologice ale preparatului și pot apărea și la subiecți sănătoși. Reacțiile adverse previzibile constituie cca 80% din toate reacțiile adverse și se împart în: *supradozare*, *efecte secundare* și *interacțiuni medicamentoase*.

Reacțiile imprevizibile nu sunt dependente de doză, nu corelează cu efectul farmacologic al medicamentului și apar doar la subiecții susceptibili. Reacțiile adverse imprevizibile se subdivizează în *intoleranță la medicamente* (efect farmacologic nedorit ce apare la doze mici sau chiar subterapeutice de medicament fără tulburări în metabolizarea, excreția și biodisponibilitatea medicamentului), *idiosincrazie* (efect anormal, neașteptat, cauzat, de obicei, de tulburări în metabolizarea, excreția și biodisponibilitatea medicamentului), *alergie medicamentoasă* (o reacție adversă mediată imunologic, de obicei prin IgE) și *reacție pseudoalergică* (reacție anafilactoidă, datorată eliberării directe a mediatorilor din mastocite și bazofile).

2 Factori de risc

Medicamente care mai frecvent pot provoca reacții alergice:

- alopurinolul;
- agenți anestezici (miorelaxantele, tiopentalul);
- antiaritmice (procainamida, quinidina, amiodarona);
- anticonvulsivante (hidantoina, fenobarbitalul, carbamazepina);
- antihipertensive (IECA);
- tranchilizante;
- seruri (antitoxinele, anticorpii monoclonali);
- antituberculoase (izoniazida, rifampicina);
- aspirina și alte AINS.

Grupuri etnice mai susceptibile pentru anumite tipuri de reacții alergice la medicamente: negrozii la IECA, iar americanii albi - mai sensibili la abacavir.

3 Fiziopatologie

Reacțiile alergice la medicamente se desfășoară după cele 4 tipuri de reacții descrise de Gell și Coombs.

Majoritatea medicamentelor sunt structuri simple cu masa moleculară sub 1 kDa și singure nu pot provoca o reacție de hipersensibilizare. Unele (antigene incomplete sau haptene) au capacitatea de a se lega covalent cu proteinele, formând complexe capabile să inducă un răspuns imun. Un exemplu elocvent este penicilina.

Spre deosebire de medicamentele cu masă moleculară mică, agenții terapeutici de natură proteică cu masa moleculară peste 5 kDa pot fi recunoscuți de către sistemul imun și provoca o reacție de hipersensibilitate la o expunere repetată. Agenți de natură proteică care provoacă reacții de hipersensibilitate: insulina porcină, streptokinaza, latexul, vaccinurile (contra tetanosului, gripei, febrei galbene, tusei convulsive, rujeolei, oreionului, rubeolei), dar în mod neașteptat și agenții recombinanți umani (insulina, anticorpii monoclonali). O explicație plauzibilă ar fi că limfocitele B recunosc și generează un răspuns imun atunci, când recunosc o proteină cu structură terțiară sau cuaternară alterată precum sunt proteinele umane recombinante.

4 Tablou clinic

Reacțiile alergice medicamentoase pot afecta numeroase organe și sisteme și prezintă un spectru larg de manifestări. Manifestările cutanate sunt cel mai frecvent întâlnite (cca 80-90%) fie ca manifestare unică, fie în asociere cu afectarea altor organe și sisteme.

Heterogenitatea reacțiilor alergice medicamentoase

REAȚII CU AFECTARE ORGAN-SPECIFICĂ

Manifestări cutanate:

- **Exantemul** (sau **erupția morbiliformă**, numită pentru similitudinea cu erupția rujeolică). Modalitatea de prezentare - papule și macule eritematoase. Semnele însoțitoare pot include pruritul, febra, eozinofilia și adenopatia tranzitorie.

Erupții maculopapuloase similare se observă în exantemele virale clasice ale copilăriei, cuprinzând:

1) *rujeola* (pojarul); un prodrom cu coriză, tuse, conjunctivită și petele Koplik pe mucoasa bucală; erupția începe retroauricular și pe frunte și se extinde apoi în jos pe corp, devenind adesea confluentă;

2) *rubeola*; începe pe frunte și față și se întinde apoi în jos pe corp; se vindecă în aceeași ordine și se însoțește de adenopatie retroauriculară și suboccipitală;

3) *eritemul infecțios*; eritemul obrazilor este urmat de un desen reticulat pe extremități. Este secundar unei infecții cu parvovirus; la adulți se întâlnește artrita asociată.

Erupțiile morbiliforme apar de obicei în cursul primei săptămâni de la inițierea terapiei și durează 1-2 săptămâni sau mai mult. Aceste erupții sunt frecvente la pacienții care administrează aminopeniciline, cefalosporine, alopurinol, antiepileptice, sulfonamide.

- **Urticaria și angioedemul** (vezi tema IX). Debut în câteva minute de la inițierea administrării medicamentului. Are potențial de dezvoltare a anafilaxiei. Agenți cauzali: mediat prin IgE - β-lactamicele; mediat de bradikinină - IECA;

- **Reacțiile medicamentoase fixe** - tip de reacție alergică medicamentoasă, caracterizată prin recidivare în același loc la re-expunere la un anumit medicament administrat sistemic. Cu fiecare administrare, numărul sectoarelor de tegument implicat poate crește. Modalitate de prezentare: una sau mai multe leziuni net delimitate, papule rotunde sau ovale, eritematoase, uneori însoțite de o veziculă. După vindecare apare hiperpigmentarea. Apar în 30 min până la 8 ore de la administrarea medicamentului. Leziunile afectează deseori tegumentele de pe extremități, față, organele genitale și mucoasa bucală. Erupțiile medicamentoase fixe au fost asociate cu tetraciclina, sulfonamidele, AINS, carbamazepina, fenilbutazona, barbituricele.

- **Erupțiile acneiforme**. Se aseamănă cu acnea, dar le lipsesc comedoanele și de obicei au debut brusc. Se asociază tratamentului cu corticosteroizi, ioduri, bromuri, steroizi androgenici, litiu.

- **Pustuloza exantematică acută generalizată** - o erupție pustuloasă generalizată, cu pustule sterile, nefoliculare, însoțită de febră și leucocitoză, cu evoluție acută, autolimitantă. Poate fi însoțită de frisoane, artralgii și stare generală alterată. Caracteristic debutul brusc, la câteva ore/zile după consumul de medicamente (90 % din cazuri) sau după un episod infecțios viral. Evoluția acută, cu remisie spontană în câteva zile sau săptămâni, însoțită de descuamare cutanată extinsă. Exceptând modificări ușoare, tranzitorii ale testelor hepatice și renale, nu există afectare viscerală. Aceste erupții pot fi deosebite de psoriazisul pustulos prin debutul mai rapid al febrei și pustulizării și prin vindecarea lor rapidă și spontană după întreruperea

medicamentului. Agenții frecvent incriminați: antifungicele orale, antibioticele, blocantele canalelor de calciu, paracetamolul.

- **Erupțiile buloase.** Bulele însoțesc o mare varietate de reacții cutanate, în special erupțiile grave morbiliforme. Acidul nalidixic, vancomicina și furosemidul provoacă erupții buloase cu bule tensionate, iar captoprilul, penicilamina - cu bule flasce.

- **Eritemul polimorf** - erupție inflamatorie caracterizată prin leziuni simetrice eritematoase, edematoase sau buloase ale pielii sau mucoaselor. Debutul este brusc, cu erupții dispuse distal pe extremități (palme, plante) și pe față; pot să apară leziuni hemoragice ale buzelor și mucoasei bucale. Leziunile cutanate "în iris" sau "în țintă" sunt simetrice ca distribuție și inelare, cu inele concentrice, purpură centrală. Pruritul este variabil. Simptomele sistemice variază, frecvente sunt artralgiile și febra. Atacurile durează 2-4 săptămâni, cu recurențe toamna și primăvara, timp de câțiva ani. Mai multe medicamente, incluzând sulfonamidele, penicilina, fenitoina și fenilbutazona, pot provoca eritemul polimorf. Eritemul polimorf are cel mai adesea cauze nemedicamenteuse, cel mai frecvent infecția cu *Herpes simplex*.

- **Sindromul Stevens Johnson (SSJ)** este o formă severă de eritem polimorf, caracterizată prin bule pe mucoasa orală, faringe, regiunea anogenitală și conjunctive, leziuni "în iris", descumare și febră. Procentul total din suprafața corporală de epiderm denudat este sub 10%. Sunt frecvente complicațiile oculare până la cecitate. Este cu potențial fatal. Medicamente incriminate: sulfonamidele, anticonvulsivantele, AINS, alopurinolul.

- **Necroliza epidermală toxică (NET)**, (sinonime: sindromul Lyell, epidermoliza combustiformă, necroliza epidermală acută) - cea mai gravă reacție cutanată medicamentoasă și poate fi fatală. Debut acut caracterizat prin necroza epidermului, interesând peste 30% din suprafața corporală. Această reacție este cel mai frecvent asociată cu sulfonamidele, aminopenicilinele, anticonvulsivantele, AINS din grupul oxicamilor și alopurinolul.

- **Lupus cutanat.** Plăci eritematoase/scuamoase pe zonele cu fotoexpunere. Agenți cauzali: hidroclortiazida, blocantele canalelor de calciu, IECA.

Manifestări hematologice:

(peniciline, sulfonamide)

- anemie hemolitică;
- trombocitopenie;
- agranulocitoză;
- eozinofilie.

Manifestări hepatice:

(acidul paraaminosalicilic, sulfonamidele, fenotiazinele)

- hepatită;
- icter colestatic.

Manifestări renale:

(penicilinele, sulfonamidele, penicilinamina, alopurinolul)

- nefrită interstițială;
- glomerulonefrită membranoasă (sindrom nefrotic).

Manifestări pulmonare:

(nitrofurantoin, bleomicina, metotrexat, amiodaronă, hidroclortiazid *etc.*)

- infiltrate pulmonare cu eozinofilie;
- pneumonită;
- fibroză pulmonară;
- edem pulmonar necardiogen.

REAȚII SISTEMICE

- Anafilaxia (*vezi tema X*). Manifestată prin urticarie/angioedem, bronhospasm, simptome gastrointestinale, hipotensiune. Agenți cauzali frecvenți: β -lactamicele, anticorpii monoclonali.

- Sindromul DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* - reacție la medicamente cu eozinofilie și simptome sistemice). Este un răspuns inflamator multisistemic cu implicare cutanată cu pericol vital. Este diferit de alte reacții alergice la medicamente prin faptul că reacția apare mai târziu, la 2-8 săptămâni după expunere la medicamentul incriminat, simptomele se pot înrăutăți după sistarea medicamentului și persista săptămâni sau luni după anularea medicamentului. Simptomele clasice pot fi severe și includ exantem, febră, afectarea unui sau mai multor organe interne. Semne frecvent întâlnite sunt febra, faringita, limfadenopatia. Cca 50% pacienți vor avea hepatită, 30% eozinofilie, 10% nefrită și 10% pneumonită. Agenți cauzali frecvenți: anticonvulsivantele, sulfonamidele, minociclina, alopurinolul.

- Boala serului - reacție a sistemului imun la cantități mari de proteină heterogenă, care a pătruns în circulație. O sursă frecventă de proteine străine sunt serurile anti-toxine. Simptome: febră, urticarie, artralгии, mai rar - afecțiuni renale, *exitus letalis*.

- Lupus eritematos sistemic. Agenți cauzali: hidralazină, procainamidă, izoniazidă.

- Vasculită. Agenți cauzali: hidralazină, penicilamină, propiltiouracil.

5 Diagnostic

Hemoleucograma de rutină poate indica o eozinofilie, frecvent sugestivă pentru o reacție alergică medicamentoasă, însă majoritatea pacienților nu au eozinofilie, ceea ce nu exclude o reacție alergică la medicament.

În cazurile suspecte pentru anafilaxie - creșterea triptazei serice sau majorarea metaboliților histaminei și prostaglandinei D₂ în urină.

Demonstrarea IgE specifice unui anumit medicament este, de obicei, o dovadă suficientă că pacientul riscă să facă o reacție alergică de tip I dacă va administra medicamentul respectiv (valabil pentru medicamentele cu masă moleculară mare). Pentru cele cu masă moleculară mică, se vor efectua testele cutanate.

Testele *in vitro* nu pretutindeni sunt accesibile, iar specificitatea și sensibilitatea lor sunt incerte.

Testul epicutan poate fi util în anumite tipuri de reacții alergice medicamentoase cu manifestare cutanată: erupția morbiliformă, pustuloza exantematică acută generalizată și reacțiile medicamentoase fixe, dar de obicei inutil în SSJ și în urticarie.

Uneori o biopsie cutanată poate stabili diagnosticul, deși nu există criterii histologice absolute pentru diagnosticarea erupțiilor induse medicamentos.

6 Tratament

Majoritatea reacțiilor alergice medicamentoase cu implicare cutanată sunt auto-limitante și se rezolvă la scurt timp după sistarea administrării preparatului incriminat.

Antihistaminicele trebuie utilizate cu precauție pentru că ele pot induce o reacție alergică medicamentoasă. Este esențială evitarea exceselor terapeutice agravante.

În caz de erupție maculopapuloasă pruriginoasă uscată un emolient (vaselină albă) poate oferi ameliorare simptomatică. Un unguent cu un corticosteroid fluorinat poate fi aplicat inițial pe o zonă mică și, dacă este eficient, se aplică apoi pe întreaga erupție.

Urticaria acută poate fi semn de anafilaxie și poate necesita epinefrină (1:1000, 0,2 ml s.c. sau i.m.), hidrocortizon 100 mg i.v., care poate fi urmat de un corticosteroid oral pe o perioadă scurtă.

În cazurile de reacții severe la medicamente (SSJ, NET) este controversată folosirea corticosteroizilor sistemici, aceasta fiind utilă odată inițiată precoce. Adesea, terapia steroidiană mărește riscul de infecții cu Gram negativi sau cu alți germeni, frecvent generând un sepsis. De real folos pot fi substituienții electrolitici și plasmatici și, desigur, administrarea antibioticelor conform antibioticogramei la pacienții cu leziuni extinse.

ALERGIA ALIMENTARĂ

Tema XII

1 Definiție

Alergia alimentară (hipersensibilitate alimentară alergică) reprezintă un răspuns anormal la un aliment, mediat de sistemul imun.

2 Epidemiologie

Alergia alimentară afectează cca 5% dintre copii și 3-4% dintre adulți în țările occidentale. Incidența alergiilor alimentare este maximă în primii ani de viață (afectând cca 6% dintre copiii de până la 3 ani) și în scădere până la finele primului deceniu de viață.

Alimentele frecvent incriminate sunt laptele, ouăle, arahidele, nucile, peștele, alte produse marine *etc.*

Reacțiile alergice induse de alimente sunt responsabile de o varietate de simptome și tulburări cu implicare cutanată, cu afectarea tractului gastrointestinal și respirator.

3 Fiziopatologie

Bariera fizică constă din celulele epiteliale acoperite de un strat de mucus care reține particulele, bacteriile și virusurile, din factori care restabilesc integritatea barierei mucoase și din enzimele luminale și parietale, din sărurile biliare, pH-uri extreme - toate menite să distrugă patogenii și să facă antigenele mai puțin imunogenice.

Răspunsul imun înăscut (celulele NK, PMN, macrofagele, celulele epiteliale și TLR) și cel adaptiv (limfocitele intraepiteliale și din *lamina propria*, plăcile Peyer, IgA și citokinele) constituie o barieră activă împotriva patogenilor.

Imaturitatea diferitor componente ale barierei intestinale și a sistemului imun la copilul mic reduce eficiența mucoasei intestinale ca barieră. Activitatea enzimatică în perioada neonatală este suboptimă, iar sistemul de IgA secretorie se maturizează complet abia la 4 ani. Această stare de imaturitate a mucoasei TGI poate avea un rol important în incidența crescută a infecțiilor de tract digestiv, dar și a alergiilor alimentare în primii ani de viață.

Spre deosebire de sistemul imun, care vine în contact cu cantități relativ mici de alergen și declanșează un răspuns inflamator în ritm alert, sistemul imun al mucoasei TGI întâlnește cantități enorme de antigen zilnic și supresează reactivitatea imunologică la alimente și la microorganismele comensale inofensive (astfel se dezvoltă *toleranța orală*). Celulele prezentatoare de antigen, inclusiv DC, celulele epiteliale intestinale și celulele reglatoare T, au un rol primordial în dezvoltarea toleranței orale, la fel ca și flora comensală. Fenomenul de toleranță orală explică de ce unii copii anterior alergici la laptele de vacă, ouă, grâu sau soia, până la vârsta de 5 ani pierd această sensibilitate la alimentele numite.

Alergenele alimentare sunt de obicei glicoproteine hidrosolubile termostabile, rezistente la proteoliză și cu masă moleculară între 10-70 kDa. Aceste caracteristici facilitează absorbția lor pe suprafața mucoasei TGI. Din motive încă neelucidate, dar care probabil vizează factorii de mediu și genetici, toleranța poate fi suprimată, conducând la reacții imune adverse.

Răspunsurile mediate de IgE sunt forma cea mai larg recunoscută de alergie la produsele alimentare și sunt reacții acute. Pacienții atopici produc anticorpi IgE către epitopii specifici ai alergenelor alimentare. Acești anticorpi se leagă de receptorii cu afinitate crescută de pe bazofile și de pe mastocite, prezente inclusiv în piele, în TGI și în tractul respirator (sensibilizarea). Re-expunerile ulterioare la alergen activează receptorii celulari și semnalizarea intracelulară, care inițiază eliberarea de mediatori ai inflamației (în primul rând histamina), ceea ce produce vasodilatație, contracția mușchilor netezi și secreția de mucus, responsabile de simptomele clinice ale unei reacții alergice alimentare.

Posibilitatea de reacționare încrucișată la anumiți alergeni. De exemplu, în cazul alergiei la arahide, reactivitatea încrucișată se poate extinde și la nivelul altor reprezentanți ai familiei leguminoaselor (mazăre, fasole).

Sensibilizarea (dezvoltarea unui răspuns imun IgE) la alergenele alimentare poate fi pe calea TGI sau ca o consecință a sensibilizării la alergenele inhalate. *Sindromul de alergie orală* este un tip de reacție încrucișată. În cadrul acestui sindrom, persoanele care au alergie la polen pot dezvolta prurit, roșeață și tumefiere a buzelor și gurii la ingestia de fructe și legume care conțin o proteină similară cu cea din polen. De ex.: cei sensibilizați la polenul de mesteacăn pot dezvolta alergie la migdale, mere, caise, morcov, țelină, cireșe, alune, kiwi, piersici, pere, prune sau cartofi.

Pielea poate fi o altă posibilă cale de sensibilizare. De exemplu, indivizii cu alergie la latex, pot face alergie la banane, avocado, kiwi, piersici, ardei dulce, roșii.

Răspunsul imun la alergenele alimentare mediat celular, de asemenea, poate media reacții alergice, în special în afecțiuni cu simptome întârziate sau cronice. De exemplu, sindromul de enterocolită la proteine alimentare, o alergie alimentară gastro-intestinală, pare a fi mediata de sinteza de TNF α de către limfocitele T. Celiachia este o consecință a unui răspuns imun la glutenul din cereale *etc.*

Corelații clinico-fiziopatologice

Din punct de vedere imunopatologic alergiile alimentare se clasifică în 3 grupuri.

1. Mediată IgE (debut acut al simptomelor alergice)

Exemple:

- manifestări cutanate - urticarie/angioedem, erupții morbiliforme și *flushing*;
- manifestări gastrointestinale - sindromul de alergie orală, anafilaxia gastrointestinală;
- manifestări respiratorii - rinoconjunctivită acută, bronhospasm;
- manifestări generale - anafilaxia.

2. Mediată celular (evoluție subacută sau cronică)

Exemple:

- manifestări gastrointestinale - enterocolita la proteinele alimentare, proctocolita la proteinele alimentare, sindroamele de enteropatie la proteinele alimentare, celiachia;

- manifestări cutanate - dermatita de contact, dermatita herpetiformă;

- manifestări respiratorii - hemosideroza pulmonară idiopatică.

3. Mediată atât IgE, cât și celular (evoluție subacută sau cronică)

Exemple:

- manifestări gastrointestinale - esofagita alergică eozinofilică, gastroenterita alergică eozinofilică;

- manifestări cutanate - dermatita atopică;

- manifestări respiratorii - astmul bronșic.

4 Tabloul clinic

Alergia alimentară se manifestă cutanat, respirator și gastrointestinal.

MANIFESTĂRI GASTROINTESTINALE:

- *Sindromul de alergii orale* - o formă de alergii alimentare, care, în esență este o urticarie de contact, ce apare în urma contactului alergenului alimentar cu mucoasa orală. Tabloul clinic se instalează brusc. Simptomele includ pruritul, cu sau fără angioedemul buzelor, limbii, palatului și a orofaringelui posterior. Este declanșat de ingestia de fructe și legume proaspete și este asociat cu alergii încrucișată dintre fructe sau legume și unele polenuri. Simptomele sindromului alergicilor orale se rezolvă rapid și rareori se afectează alte organe.

- *Anafilaxia gastrointestinală* - debut acut cu greață, vomă, dureri abdominale, crampe și/sau diaree (adeseori este implicat și tractul respirator);

- *Esofagita alergică eozinofilică* - este mai frecventă din copilărie până la adolescență, dar diagnosticată este mai des la adult (prin biopsie). Se prezintă tipic cu simptome de reflux gastroesofagian, salivă excesivă sau vomă, disfagie, durere abdominală intermitentă, iritabilitate, tulburări de somn, rezistență la medicația anti-reflux. Se presupune că netratată coresponsător ar evolua în esofag Barrett;

- *Gastroenterita alergică eozinofilică* - poate apărea la orice vârstă. În dependență de sediul și extinderea inflamației eozinofilice pacienții pot prezenta durere abdominală recurentă, vome intermitente, sațietate precoce, diaree, rectoragii, anemie fierodeficitară, pierdere ponderală sau retard în dezvoltare (la copii);

- *Proctocolita la proteinele alimentare* - apare în primele luni de viață din cauza proteinelor alergene care pătrund în laptele matern (cca 50% copii) sau ce se conțin în formulele de lapte adaptat sau pe bază de soia. Sugarii de obicei sunt aparent sănătoși și se dezvoltă relativ bine. Sunt depistați din cauza sângelui în scaun sau hemoragiilor intestinale oculte.

- *Enterocolita la proteinele alimentare* - mai frecvent întâlnită la sugari în primele 3 luni de viață, sau mai târziu la cei alăptați la sân. Simptomele la sugari sunt provocate de proteina din formulele pe bază de lapte de vacă sau soia, iar la copilul mai mare - de anumite cereale. Sugarii alăptați la sân sunt sensibilizați prin laptele matern, în care a trecut proteina alergizantă. Ei manifestă simptome la primele mese cu alimente ce conțin proteina alergizantă integral. Manifestări: episoade prelungite de vomă și diaree (\pm conținut de sânge), frecvent cu deshidratare, copilul nu adaugă în greutate, caracteristic vomele la 1-3 ore după alimentare.

- *Sindroamele de enteropatie la proteinele alimentare, celiachia* - enteropatii mai frecvent întâlnite la copii care au început să consume cereale ce conțin gluten (grâu, secară și orz). Se prezintă cu diaree și steatoree, distensie abdominală și flatulență, pierdere ponderală/nu adaugă în greutate, \pm greață și vomă, ulcere orale.

NB! Colicele abdominale la sugarul mic pot fi datorate (în circa 15-20% cazuri) hipersensibilității alimentare. Colicile alimentare - un sindrom de agitație paroxistică, caracterizat prin plâns inconsolabil, care de obicei apare în primele 2-4 săptămâni de viață și durează până la a III-IV-a lună de viață.

MANIFESTĂRI CUTANATE

- *urticaria/angioedemul acut*(ă) - prurit, papule și/sau edem;
- *urticaria/angioedemul cronic*(ă) - prurit, papule și/sau edem cu durata mai mare de 6 săptămâni;
- *dermatita atopică* - debut în copilărie, caracterizată de distribuție clasică a erupțiilor exematoase cu prurit marcat, cu evoluție cronică recidivantă;
- *dermatita de contact* - mai frecvent întâlnită la cei care contactează zilnic cu pește crud, carne crudă, ouă, care utilizează mănușile de latex (personalul medical). Se manifestă cu prurit marcat, erupție exematoasă;
- *dermatita herpetiformă* - patologie cutanată papulo-veziculară asociată cu enteropatia la gluten, caracterizată de prurit marcat, erupții simetrice pe suprafețele extensorii și fese, evoluție cronică.

MANIFESTĂRI RESPIRATORII

- *rinokonjunctivita alergică* - prurit periocular, lăcrimare, eritem conjunctival, congestie nazală, rinoree apoasă și strănut;
- *astmul* - manifestare neobișnuită pentru alergia alimentară, dar bronhospasmul acut este frecvent asociat cu hipersensibilitatea la alimente. Poate fi indusă o înrăutățire a stării astmaticului fără episoade de bronhospasm evident după ingerarea de cantități mici de alergene alimentare. Manifestări: tuse, dispnee, *wheezing*.
- *sindromul Heiner* (hemosideroza pulmonară idiopatică) - o formă rară de hemosideroză pulmonară indusă alimentar, cauzată tipic de laptele de vacă. Apare la copilul mic și se caracterizează prin *wheezing*, tuse cronică, infiltrate pulmonare recurente, anemie hipocromă microcitară, deficit ponderal. Diagnosticul de hemosideroză este confirmat prin obținerea macrofagelor cu incluziuni de hemosiderină din lavajele bronhoalveolare sau din aspiratele stomacale. Pacienții au testul cutanat pozitiv la proteinele din lapte și eozinofilie. Tabloul clinic se ameliorează după instaurarea dietei ce exclude laptele de vacă.

5 Diagnostic

Anamnestical minutios - verigă importantă în stabilirea diagnosticului.

Din punct de vedere diagnostic este util a categoriza tulburările legate de hipersensibilitatea alimentară după organul țintă predominant și după mecanismul de răspuns (*vezi clasificarea*).

Pentru alergiile mediate IgE sunt disponibile testele cutanate (testul prin înțepătură - *prick* test).

La evaluarea unui pacient cu manifestări gastrointestinale pot fi utile unele investigații de laborator de rutină. Cca 50% dintre cei cu esofagită alergică eozinofilică și gastroenterită alergică eozinofilică au eozinofilie periferică, iar cei cu manifestări severe mai pot avea și anemie, hipoproteinemie, hipoalbuminemie și reducerea nivelului de IgG (cu valori normale de IgA și IgM).

La majoritatea alergiilor alimentare cu manifestări digestive mediate celular sau mixt, diagnosticul definitiv este stabilit utilizând endoscopia cu biopsie (nivelul mult majorat de eozinofile în preparat este intens sugestiv).

La pacienții suspecți de celiachie, prezența anticorpilor IgA anti-transglutaminază și anti-gliadină indică această boală, deși endoscopia cu biopsie este definitivă.

Dietele de excludere pot fi utilizate cu scop diagnostic, dar și cu scop de tratament.

Testele de provocare dublu orb controlate cu *placebo* rămân a fi standardul de aur în diagnosticarea alergiilor alimentare. Rezultatele anamneșticului, testelor cutanate sau ambele indică care alimente trebuie evaluate prin testele de provocare. Testele de provocare deschise sau simplu orb sunt utilizate pentru a exclude alimentele, care sunt puțin probabil alergice. Se exclud alimentele incriminate pentru 7-14 zile sau mai mult (în cazul alergiilor mediate non-IgE) și medicamentele, care ar putea modifica rezultatul (antihistaminicele, bronhodilatatoarele β_2 -adrenergice). În unele alergii alimentare mediate non-IgE, în cursul testului de provocare este necesară încărcarea cu 0,3-0,6 g/kg/corp de proteină alimentară administrată în 1-2 doze și observat timp de 4 ore pentru a obține rezultatul pozitiv.

6 Diagnostic diferențial

Alergia alimentară se va deosebi de:

- intoleranța alimentară (hipersensibilitate alimentară non-alergică) - tulburări metabolice individuale (intoleranță la lactoză din deficitul de lactază *etc.*);
- răspunsul la un component alimentar farmacologic activ (cafeina, tiramina din cașcavalurile mature provoacă migrenă);
- reacția la histamina exogenă alimentară (ex.: intoxicație cu pește din familia *Scombridae* (macrou) datorită conținutului sporit de histamină);
- intoxicație alimentară (toxiinfecție alimentară din cauza ingestiei alimentelor alterate);
- reacția psihologică la alimente (aversiune la alimente, *anorexia nervosa*);
- reacția neurologică la alimente (ex.: *sindrom auriculotemporal* manifestat prin *flush* facial după ce individul respectiv se gândește sau consumă un aliment ce provoacă salivă intensă; *rinita gustatorie* manifestată prin rinoree ce apare după consumul de alimente fierbinți sau picante).

7 Tratament

Odată stabilit diagnosticul de alergie alimentară, cea mai eficientă măsură este evitarea alergenului respectiv. Pacienții vor fi educați în vederea evitării alergenelor alimentare (citirea etichetelor de pe alimente *etc.*), recunoașterii precoce a simptomelor alergiei și managementului unei reacții anafilactice.

În general, toleranța alimentară se dezvoltă către majoritatea alimentelor, mai puțin către arahide, nuci și produse de mare. Cca 20% dintre copiii cu alergie la arahide dezvoltă toleranță alimentară, totuși la copiii sensibili la arahide și după vârsta de 5 ani, este foarte probabil că hipersensibilitatea va rămâne pe viață.

Pentru alergiile mediate non-IgE evitarea alergenului este esențială. În esofagita alergică eozinofilică și în gastroenterită alergică eozinofilică este necesară eliminarea alergenelor alimentare pe o perioadă de 8 săptămâni pentru rezoluția simptomelor și 12 săptămâni pentru restabilirea histologiei intestinale.

Antihistaminicele pot ameliora simptomele în sindromul de alergie orală și în modificările cutanate mediate IgE, dar nu contracarează reacțiile sistemice.

În cazul ingerării accidentale a alergenului alimentar poate fi util cărbunele activat sau un alt enterosorbent.

CS sistemici sunt eficienți în tratamentul tulburărilor alergice cronice mediate IgE (ex.: dermatita atopică sau astmul) sau a tulburărilor gastrointestinale alergice mediate non-IgE (ex.: esofagita alergică eozinofilică, gastroenterita alergică eozinofilică și enteropatia indusă alimentară). Dar complianța pacienților la tratament este redusă din cauza efectelor secundare în cazul curelor prelungite.

Imunoterapia (terapia de hiposensibilizare) pentru tratamentul rinitei induse de anumite tipuri de polen ar fi soluția în tratamentul sindromului de alergie orală (sindromul polen-alimente).

8 Prevenția hipersensibilității alimentare

S-a demonstrat rolul benefic al alimentării la sân a sugariilor din grupul de risc în primele 3-6 luni de viață pentru prevenirea apariției bolilor atopice. Astfel, recomandarea de bază pentru copiii cu risc înalt de alergie alimentară este să fie alăptați exclusiv la sân, mamele ce alăptează să evite arahidele și nucile pentru a preveni sensibilizarea prin laptele matern, introducerea suplimentelor alimentare după vârsta de 6 luni, iar alergenele majore (arahide, nuci, produse de mare) să fie introduse doar după vârsta de 3 ani.

DERMATITA ATOPICĂ *Tema XIII*

1. Definiție

Dermatita atopică (DA) - afecțiune inflamatorie cutanată pruriginoasă, cu predilecție pentru plicile cutanate, caracterizată de un eritem cu contur neclar, însoțit de edem, vezicule, cu zemuire în stadiul acut și lichenificare în stadiul cronic; apare la subiecții cu predispoziție familială.

2 Epidemiologie

Afectează cca 2-5% din populația generală, cu impactul cel mai mare asupra copiilor, afectând mai mult de 10-20% copii și doar 1-3% dintre adulți. Cca 70% din cazurile de dermatită atopică debutează la copiii sub 5 ani și în 10% din cazuri apare prima dată la adult.

Astmul bronșic apare la aproximativ 30% dintre copiii cu dermatită atopică.

Deși numită "atopică", datele recente sugerează că 2/3 dintre persoanele cu dermatită atopică nu au sensibilitate mediată IgE la alergene (atopie).

Factori de risc:

- factori genetici: istoricul familial de dermatită atopică este foarte frecvent;
- expunerea la aeroalergene - factori declanșatori ai exacerbarii dermatitei;
- sensibilizarea la alergenele alimentare - la moment, rolul alergenelor alimentare este controversat. Importanța acestora este mai evidentă la copiii cu DA.
- variațiile de climă - căldura și frigul sunt tolerate prost. Aerul uscat intensifică xeroza. Expunerea la soare asigură o ameliorare a leziunilor cutanate, însă transpirația sporește pruritul. Acești factori externi aționează ca iritanți, declanșând cascada de inflamație.

3 Fiziopatologie

Tulburările imune

La sănătoși există un echilibru între subpopulațiile de limfocite Th1 și Th2. Leziunile cutanate acute din dermatita atopică sunt asociate cu un răspuns inflamator pe calea Th2. Limfocitele Th2 produc citokine proinflamatorii IL-4, 5, 12 și 13 și factorul de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage, care generează creșterea producerii de IgE. În faza cronică, odată cu infiltrarea cu eozinofile și monocite/macrofage, se semnalează trecerea la un răspuns imun pe calea Th1 cu creșterea nivelului de IL-12 și INF γ (figura 20). Acest răspuns imun bifazic Th2/Th1 este corelat clinic și histologic cu apariția acută a papulelor și a spongiozei, urmată de lichenificare, hiperplazia epidermului și fibroza dermului.

Disfuncția barierei cutanate

Leziunile de grataj secundare pruritelui sever reprezintă cauza cea mai evidentă a disfuncției barierei tegumentare la pacienții cu dermatită atopică, acestea facilitează penetrarea alergenelor și iritanților în piele, amplificând astfel inflamația.

S-a demonstrat că la pacienții cu dermatită atopică structura este modificată, atât în tegumentul afectat, cât și în cel indemn, și astfel de modificări cauzează xeroză și creșterea sensibilității la alergene și iritanți. La fel, starea de hidratare și conținutul de lipide al stratului cornos sunt semnificativ reduse în pielea pacienților cu DA, comparat cu tegumentul normal.

Stimuli declanșatori

Triggerii unui puseu acut de DA pot fi aeroalergenele, alergenele alimentare, iritanții (detergenți, dezinfectante), agenții microbieni (*S.aureus*, funghi, virusuri), stresul psihoemoțional și clima.

Colonizarea bacteriană are un rol important în declanșarea puseului acut de DA și, corespunzător, are un impact asupra managementului și tratamentului simptomelor DA. Colonizarea cutanată cu *S.aureus* este întâlnită la 65-100% pacienți cu DA. Se presupune că superantigenele bacteriene contribuie la apariția bolii inhibând activitatea imunosupresivă a limfocitelor T reglatoare. Există diferiți factori ce contribuie la incidența sporită a infecțiilor cu *S.aureus*, inclusiv alterarea compoziției

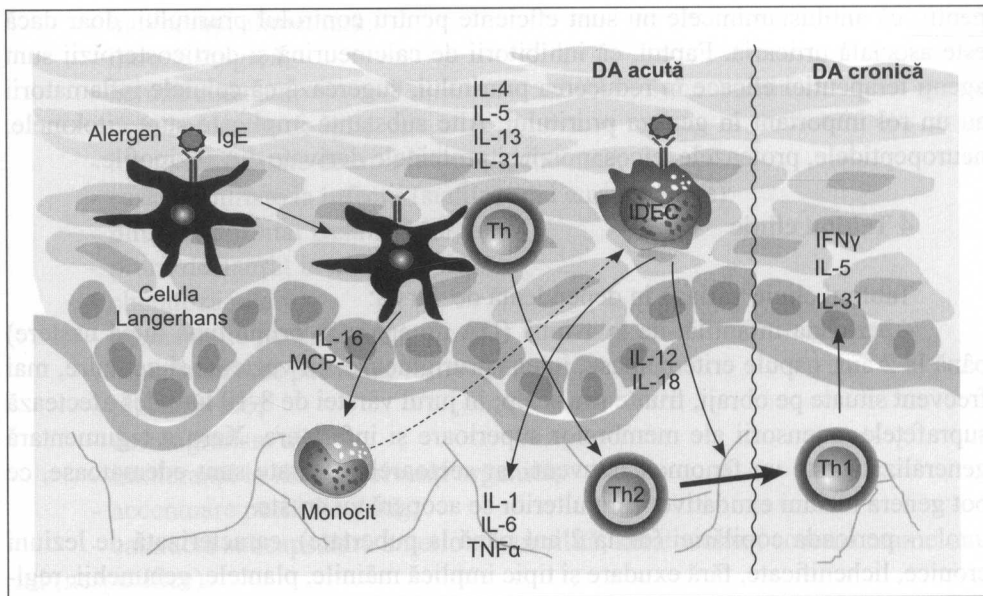


Fig. 20

Fazele acută și cronică ale dermatitei atopice mediate de IgE și de limfocitele T

În faza acută a dermatitei atopice (DA) sunt activate celulele Langerhans prin legarea alergenilor de IgE specifice fixate pe membrană. Aceste celule sintetizează proteina ce stimulează chemotaxisul monocitelor (MCP-1, *monocyte chemotactic protein*) și IL-16. După procesarea alergenului până la peptide de către celulele Langerhans, acestea sunt prezentate limfocitelor T, care și induc proliferarea populației de Th pe calea Th2.

După migrarea în piele, monocitele recrutate se diferențiază în celulele epidermale dendritice inflamatorii (IDEC - *inflammatory dendritic epidermal cells*) și produc citokine proinflamatorii: IL-1, IL-6 și TNF α .

Secreția de către acestea a IL-12 și IL-18 contribuie la trecerea de la un răspuns pe calea Th2 la unul pe calea Th1, astfel contribuind la cronicizarea dermatitei atopice.

lipidice a stratului cornos din epiderm, care sporește disponibilitatea azezinelor din matricea extracelulară și răspunsul imun dereglat, ce se reduce la diminuarea expresării peptidelor endogene antimicrobiene.

Spre deosebire de infecția cu *S.aureus*, colonizarea pielii cu fungul *Malassezia furfur* (anterior cunoscut sub numele *Pityrosporum ovale*) nu este mai frecventă la pacienții cu DA față de cei sănătoși. Însă, prezintă interes faptul că la pacienții cu DA au fost depistate IgE specifice anumitor antigene fungice *M.furfur*, de unde derivă și importanța tratamentului antifungic la pacienții cu DA.

Fiziopatologia pruritului

Pacienții cu DA au un prag scăzut pentru prurit, manifestat ca hiperreactivitate cutanată după expunerea la alergene, variații de umiditate, concentrații mici de iritanți, în caz de transpirații abundente. Deși pruritul poate apărea pe parcursul zilei, este mai pronunțat noaptea. Mecanismul pruritului este foarte complex și neclar. Eliberarea mastocitară de histamină nu este cauza exclusivă a pruritului în DA,

pentru că antihistaminicele nu sunt eficiente pentru controlul pruritului, doar dacă este asociată urticaria. Faptul, că inhibitorii de calcineurină și corticosteroizii sunt agenți terapeutici eficace în reducerea pruritului, sugerează că celulele inflamatorii au un rol important în geneza pruritului. Alte substanțe implicate sunt citokinele, neuropeptidele, proteazele, eicosanoizii și proteinele derivate din eozinofile.

4 Tablou clinic

Tabloul clinic variază în dependență de vârstă:

- perioada infantilă: de la 1 lună (DA nu apare în prima lună după naștere) până la 2 ani; papule eritematoase, intens pruriginoase, cu vezicule și zemuire, mai frecvent situate pe obraji, frunte sau scalp; în jurul vârstei de 8-10 luni des afectează suprafețele extensorii ale membrilor superioare și inferioare. Xeroza tegumentară generalizată este un fenomen frecvent, iar sectoarele afectate sunt edematoase, ce pot genera leziuni exudative, care ulterior se acoperă cu cruste.

- perioada copilăriei (de la 2 ani până la pubertate), caracterizată de leziuni cronice, lichenificate, fără exudare și tipic implică mâinile, plantele, genunchii, regiunile antecubitale și popliteale și implică mai rar suprafețele extensorii.

- perioada adultă - leziuni cronice, lichenificate, mai des în plici (suprafețele flexorii), pe față, gât, brațe, spate, suprafața dorsală a mâinilor, plantelor, degetelor. La pacienții adulți exudarea și acoperirea cu cruste poate apărea când se asociază infecția cu *S.aureus*.

5 Diagnostic

Deoarece nu există criterii de laborator certe, diagnosticul de DA se stabilește în baza criteriilor clinice.

Criterii de diagnostic Hanifin și Rajka (necesare cel puțin 3 criterii majore și 3 criterii minore).

Criterii majore

1. prurit;
2. morfologie și distribuție caracteristică:
 - sugari și copii - distribuție facială și extensorie;
 - adulți - lichenificare flexurală;
3. dermatită cronică și recidivantă;
4. istoric personal sau familial de atopie.

Criterii minore

- conjunctivită recurentă;
- eczemă palmo-plantară;
- eritem sau paloare facială;

- intoleranță alimentară;
- ihtioză vulgară;
- xeroză cutanată;
- titruri crescute de IgE;
- hipersensibilitate de tip I la testele cutanate;
- susceptibilitate la infecții (stafilococul auriu, herpes);
- pliul infraorbital Dennie-Morgan;
- prurit declanșat la transpirații;
- cheratoză pilară;
- pigmentație periorbitală;
- hiperliniaritate palmară;
- pitiriazis alb;
- dermatografism alb;
- intoleranță la lână și solvenți organici;
- accentuare perifoliculară;
- cataractă subcapsulară anterioară, cheilită, keratoconus, eczema mamelonului (nespecifice).

Dermatita atopică poate fi divizată în 2 tipuri: tipul alergic (extrinsec) și cel non-alergic (intrinsec). Caracteristici clinice în tipul intrinsec: predominanța feminină, testele cutanate alergologice negative, nivelul de IgE total normal, absența IgE antigen-specifică *etc.* Nivelurile crescute de IgE totală se asociază cu dermatita atopică extrinsecă, la fel ca și IgE alergen-specifice.

Biopsia cutanată poate fi orientativă atunci când relevă spongioză, acantoză, hiperkeratoză și infiltrație leucocitară (în leziunile acute) și hiperkeratoză cu sectoare de papilomatoză în leziunile cronice.

Diagnosticul odată stabilit, se pot utiliza mai multe teste pentru a identifica sensibilitatea pacientului la alergenele specifice. Testele *in vitro* (RAST, ELISA) se utilizează pentru a identifica reactivitatea IgE serice la alergenele specifice. Testele cutanate, în special cel epicutan (*patch test*) este considerat ca fiind cel mai specific dintre toate cele enumerate mai sus.

6 Diagnostic diferențial

Deoarece leziunile cutanate în DA pot avea aspect diferit (papule, vezicule sau plăci, noduli și excoriații), diagnosticul diferențial se efectuează cu un număr mare de afecțiuni la adult:

- dermatita de contact alergică;
- *alopecia areata*;
- deficitul de biotină;

- celiachia;
- limfomul cutanat cu celule T;
- dermatomiozita;
- ihtioza;
- pelagra;
- *pitiriasis rubra pilaris*;
- psoriazisul;
- scabia;
- dermatita seboreică;
- deficitul de zinc.

7 Tratament

Tratamentul de bază constă în îngrijirea optimă a pielii bazată pe utilizarea regulată de emoliente și hidratante, evitarea iritanților cutanați (hainele din stofă sintetică sau lână, săpunurile, apa fierbinte).

În caz de exacerbare, de primă linie este tratamentul cu corticosteroizi topici, eficienți în majoritatea cazurilor datorită efectului antiinflamator și imunosupresant. Potența corticosteroidului trebuie ajustată cu severitatea DA, pentru că efectele adverse sunt legate direct de doză și necesită suspendare după atingerea remisieii.

Tratamentul cu glucocorticoizi sistemici trebuie limitat la exacerbări grave ce nu răspund la tratament topic conservator. La pacientul cu eczemă atopică cronică, tratamentul cu CS sistemici va vindeca în general pielea doar pentru scurt timp, dar întreruperea terapiei sistemice va fi însoțită invariabil de reapariția, dacă nu de agravarea dermatitei.

Alte medicamente ce pot fi utilizate: antihistaminicele, interferonul, ciclosporina și antimetaboliții.

Inhibitorii de calcineurină (tacrolimus, pimecrolimus) sunt eficienți în tratamentul DA. Nu se cunosc efectele adverse ce pot apărea la utilizarea îndelungată a acestor medicamente.

Pentru tratamentul infecțiilor secundare, frecvente la pacienții cu DA, se utilizează preparatele antimicrobiene active pe *S.aureus* (în formă topică - eritromicina, acidul fusidic, în formă sistemică - cefalosporinele de generația I și II, penicilinele semisintetice).

Fototerapia (UVB de spectru larg și îngust, UVA și PUVA), ca tratament de linia a II-a este frecvent practică în special în exacerbări, utilizată în asociere cu corticosteroizii topici cu efect favorabil.

DERMATITA DE CONTACT *Tema XIV*

1 Definiție

Dermatita de contact - inflamație superficială a pielii, manifestată prin eritem, edem și veziculație în stadiul acut, prin cruste și lichenificare în stadiul cronic, însoțită de prurit, produsă de substanțe care intră în contact direct cu pielea și determină reacții alergice sau toxice (iritative).

2 Epidemiologie

Din numărul total de consultații pe probleme dermatologice, cca 4-7% revine dermatitei de contact. Dermatitis de contact (DCo) iritativă este mai frecventă (80%) ca cea alergică (20%). Dermatitis de contact alergică este mai frecventă la femeii, iar alergiile în majoritatea cazurilor este la nichel. Dermatitis de contact iritativă de asemenea este mai frecventă la femeii (din cauza factorilor ocupaționali).

Dintre toate alergenele incriminate, mai des provoacă DCo alergică: nichelul (4-5% din populația generală), iar cca 1-3% din populație este alergică la un ingredient din produsele cosmetice.

3 Etiologie

Factori cauzali ai DCo *iritative*:

- acizi;
- baze;
- solvenți (alcoolul, esterii, acetona); înlătură lipidele din piele, astfel majorând sensibilitatea pielii la alți iritanți (apa, săpunul);
- detergenți;
- plante (ex.: ardeiul);
- variațiile de temperatură, aerul uscat; sporesc susceptibilitatea la iritanții cutanați. Aerul uscat desinesătător poate provoca DCo, în special la temperaturi joase.
- apa; expunerea continuă poate produce macerare sau evaporarea continuă a apei din piele, producând iritație cutanată.

Factori cauzali ai DCo *alergice*:

- nichelul;
- conservanții din produsele cosmetice;
- cremele hidratante;
- medicamentele cu administrare topică;
- aldehida formică;
- aromatizatorii (parfumuri, *spray*-uri, săpunuri, alte produse cosmetice);
- cremele pentru protecție solară.

4 Clasificare

Dermatită de contact iritativă acută. Adeseori este rezultatul unei singure expuneri masive sau a câtorva expuneri scurte la iritanți puternici sau agenți caustici.

Dermatită de contact iritativă cronică (cumulativă). Apare în urma expunerilor repetate la iritanți slabi: detergenți, solvenți organici, săpunuri, acizi slabi sau baze, aer uscat, căldură, prafuri.

Dermatită de contact alergică. Implică sensibilizarea sistemului imun la anumite alergene ce generează dermatita sau exacerbarea dermatitei preexistente.

Dermatita de contact fotoalergică și fototoxică. Necesită expunerea la lumină după aplicarea locală a anumitor substanțe chimice. Substanțele chimice (fototoxinele) produc un răspuns exagerat la radiațiile solare, acționând ca fotosensibilizanți.

Dermatita de contact sistemică. Apare după administrarea sistemică a unei substanțe, de obicei medicament, la care sensibilizarea a avut loc pe cale cutanată, orală, intravenoasă sau inhalatorie.

5 Fiziopatologie

Morfologia, severitatea și localizarea dermatitei de contact este în dependență de capacitatea înăscută de a reacționa la alergen sau iritant, de grosimea și integritatea pielii implicate, timpul de expoziție, de condițiile de mediu, de imunocompetența pacientului și de factorii genetici predispozanți.

Dermatita de contact alergică (DCoA) este prototipul unei reacții de hipersensibilitate de tip IV. Alergenele în DCoA sunt de obicei molecule cu masă moleculară mică (haptene) care, pentru a deveni imunogenice trebuie să se lege de macromoleculele din piele, astfel activând keratinocitele epidermale.

Keratinocitele joacă un rol cheie în dezvoltarea atât a DCoA, cât și a DCoI. Aceste celule sintetizează și eliberează citokine proinflamatorii, în special interleukinele IL-1, -6 și -8, TNF α și factorul de stimulare a coloniilor granulocite-monocite (GM-CSF). Citokinele menționate joacă un rol important în recrutarea celulelor inflamatorii și pot fi eliberate din keratinocite atât de către iritanți, cât și de alergene.

Celulele Langerhans sunt celulele prezentatoare de antigen ale epidermului. Aceste celule procesează antigenele proteice prin clivarea lor în peptide și prezintă aceste fragmente complexului major de histocompatibilitate (MHC clasa II). Celulele Langerhans conjugate cu haptena migrează la nivelul ganglionilor limfatici regionali, unde acestea prezintă alergenul limfocitelor T. Limfocitele T sensibilizate sunt recrutate ulterior la nivelul pielii inflamate. Limfocitele T induc inflamația printr-o serie de mecanisme: 1) toxicitatea mediată celular; 2) recrutarea suplimentară de celule inflamatorii; 3) eliberarea directă a citokinelor.

Dermatita de contact iritativă este rezultatul unei reacții tisulare directe multifactoriale non-imunologice. Limfocitele T activate prin mecanisme nonimune (triggeri ambientali: raze solare, substanțe chimice *etc.*) eliberează citokine (TNF α , GM-CSF, IL-1, IL-8), care contribuie la inflamația dependentă de doză, observată la pacienții cu DCoI.

DCoA și DCoI adeseori se suprapun, deoarece multe alergene la concentrații suficient de mari pot deveni și iritanți și vice versa - este posibilă sensibilizarea după expunerea îndelungată la o substanță iritantă.

6 Tablou clinic

Caracteristica fundamentală a dermatitei de contact este corelația cu expunerea la un factor de mediu, care și determină localizarea și forma leziunilor cutanate. Liniaritatea, marginile clare, bine delimitate sunt caracteristice DCo.

Tabloul clinic al DCoI variază în dependență de potența agentului toxic (iritant). Astfel, iritanții puternici (acizii, bazele, oxidanții) provoacă eritem local, cu edem asociat, uneori însoțit de vezicule, necroza tegumentului cu formare de ulcere (așa

numita arsură chimică). De cele mai dese ori iritanții puternici produc reacții acute. Iritanții slabi (săpunurile, solvenții *etc.*) produc mai frecvent o dermatită de contact cronică manifestată prin eritem, lichenificare, fisurare. Leziunile se prezintă cu senzații de arsură, mai mult dureroase decât pruriginose.

DCoA apare la persoanele sensibilizate, se manifestă ca un eritem ce apare pe parcursul a 6-12 ore. Reacția atinge maximum la 48-72 ore, leziunea acută fiind reprezentată de eritem, edem, papule și vezicule. Leziunea cronică se manifestă prin lichenificare. DCoA este însoțită de un prurit constant.

7 Diagnostic

Dermatita de contact ca aspect este asemănătoare cu alte tipuri de dermatită. Însă, leziunile cutanate bine delimitate și corelația cu agentul cauzal pot fi sugestive pentru o dermatită de contact. Totodată, trebuie luată în considerație ocupația pacientului, îmbrăcămintea, folosirea medicamentelor topice și a produselor cosmetice.

Tabelul 4

**DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL ÎNTRE DERMATITA DE CONTACT
IRITATIVĂ ȘI DERMATITA DE CONTACT ALERGICĂ**

Criteriaul	DCoI	DCoA
Grupul de risc	Orice persoană, în special cele supuse expunerilor îndelungate (ocupaționale)	Persoanele sensibilizate, cu predispoziție genetică
Mecanismul	Non-imunologic, leziune tisulară directă	Imunologic, reacție de hipersensibilitate de tip întârziat (tip IV)
Concentrația agentului incriminat	De obicei înaltă, reacție dependentă de doză	Pot fi doze mici
Agenți cauzali frecvenți	Apa, săpunurile, solvenții, detergenții, acizii, bazele <i>etc.</i>	Metalele (nichelul), produsele cosmetice, medicamentele cu aplicare topică, cauciucurile <i>etc.</i>
Senzații subiective	Arsură, înțepătură	Prurit
Morfologie	Eritem, edem, descuamare, fisurare	Eritem, edem, vezicule, papule, lichenificare
Linia de demarcare	Demarcare clară	Deseori imprecisă
Debutul	Minute-ore	Ore-zile
Aspect histologic	Spongioză, infiltrate preponderent neutrofilice	Spongioză, infiltrate preponderent limfocitare

Distribuția leziunilor poate fi utilă pentru depistarea agentului cauzal. Astfel, prezența leziunilor pe trunchi poate fi datorată alergenelor/iritanților textili; la pacienții cu leziuni extinse pe tot corpul trebuie căutată o reacție la un produs cosmetic (loțiune de corp); dermatita extinsă pe mâini, antebrațe, până la treimea superioară a brațelor și pe față este sugestivă pentru un proces de fotosensibilizare; dermatita mâinilor, întâlnită cel mai frecvent, de cele mai multe ori este ocupațională *etc.*

Singura metodă utilă și fidelă pentru diagnosticul de DCoA rămâne testul epicutan (*patch test*). Deoarece tesul epicutan poate agrava o erupție la un pacient foarte sensibil și poate oferi rezultate fals pozitive în timpul dermatitei acute, se practică după remiterea erupției. Un diagnostic definitiv se stabilește în prezența testului epicutan pozitiv la un agent, la care există istoric de expunere pe zona cutanată respectivă.

Apectul morfologic

DCo este caracterizată de inflamația epidermului și a dermului superficial.

În faza acută: infiltrație perivasculară cu limfocite, monocite și un număr mic de eozinofile. Edemul în epiderm se prezintă sub aspectul de creștere a spațiilor intercelulare între keratinocite (spongioză). Această stare poate progresa spre formarea de vezicule și bule.

În faza cronică are loc îngroșarea epidermului și îngroșarea colagenului din dermul papilar.

8 Tratament

Tratamentul poate fi ineficient dacă agentul cauzal nu este identificat și eliminat.

Leziunile acute, zemuinde beneficiază de agenții ce usucă (sulfatul de aluminiu, acetatul de calciu topic), în cazul erupțiilor cronice lichenificate se vor aplica emolienți.

Pruritul poate fi controlat cu antihistaminice orale.

Uneori necesar tratamentul cu agenți fizico-chimici, care scad sensibilitatea: glucocorticosteroizii și radiația UV. Deși glucocorticosteroizii topici de obicei sunt suficienți pentru rezolvarea leziunilor din DCoA, persoanele cu peste 25% din suprafața corpului implicată vor beneficia de corticoterapie sistemică. În unele cazuri poate fi eficientă fototerapia cu UVB sau PUVA.

ALERGIA LA ÎNȚEPĂTURILE DE INSECTE*

Tema XV

1 Definiție

Reacție alergică ce survine în urma înțepăturilor de insecte.

2 Etiologie

Insectele din ordinul *Hymenoptera* (albinele, bondarii, viespile) înțepă pentru a se apăra. Veninul de himenoptere conține substanțe cu masa moleculară mică (amine biogene, aminoacizi, fosfolipide, kinine) și proteine cu masă moleculară mare (fosfolipază, hialuronidaze, esteraze, fosfataza acidă). Aminele biogene sunt responsabile de apariția durerii la locul înțepăturii, de vasodilatație și creșterea permeabilității vasculare, contribuind la răspândirea veninului în întreg corpul victimei.

Proteinele și enzimele au relevanță în inducerea și declanșarea reacțiilor alergice și toxice la veninuri.

Inocularea alergenelor se face odată cu veninul prin înțepătură.

În mod obișnuit, leziunile produse sunt *localizate*, evoluând în doi timpi: imediat după înțepătură (papulă, eritem, prurit) și la 24 de ore după aceasta, când la locul înțepăturii se dezvoltă o leziune buloasă (pustulă sterilă).

La alergicii sensibilizați prin înțepături anterioare se înregistrează și accidente *sistemică*: urticarie generalizată, angioedem, anafilaxie și chiar deces.

* Cu contribuția doamnei doctor Rodica Cecan

3 Patogenie

Mecanismele patogenetice ale reacțiilor la veninul de himenoptere:

- imune (*alergice*); responsabile de reacțiile alergice la veninul de himenoptere, indiferent de intensitatea și tipul medierii lor (reacții mediate prin IgE sau non-IgE mediate).

- non-imune (*non-alergice*); responsabile de reacțiile inflamatorii și toxice.

Alergia la veninul de insecte în majoritatea absolută a cazurilor (98%) prin reacții imediate de tip I, manifestate prin urticarie generalizată, edem angioneurotic masiv sau șoc anafilactic (uneori foarte grav, cu evoluție fatală). Doar un număr mic de cazuri se încadrează în reacțiile alergice de tip III, ale căror simptome se derulează complet după 24 de ore (sau și mai tardiv - după 7-10 zile) și sunt asemănătoare clinic cu boala serului. Dar și în aceste cazuri evoluția ulterioară poate "vira" către o simptomatologie (și, evident, un mecanism), care se încadrează în reacțiile de tip I. Astfel, au fost observate cazuri, care la prima reacție alergică au evoluat cu manifestări clinice de tip boala serului, pentru ca la înțepături ulterioare, produse de aceeași insectă, să evolueze sub forma șocului anafilactic.

Alergia la veninul de insecte se dezvoltă foarte rapid, dar mulți dintre indivizii alergizați ulterior pot dezvolta treptat toleranță la venin. Se consideră că veninul de insectă induce treptat, alături de producția de IgE, și anticorpi specifici IgG cu caracter blocant. Are loc blocarea clonei de limfocite B producătoare de IgE specifice veninului respectiv și incitarea continuă a clonei de IgG specifice aceluiași venin, dar cu caracter blocant. Hipersensibilitatea alergică intră pe făgașul reacțiilor imunologice normale de apărare a individului.

4 Tablou clinic

Tipurile de reacție la înțepare: lipsa reacției (la apicultori), reacție locală, urticarie și angioedem, anafilaxie, boala serului și reacție toxică.

Reacții nonimune

Reacții (nonimune) localizate, normale. Apar după înțepătură la individul cu reactivitate normală, rezultând din răspunsul imun nespecific la substanțele din venin cu acțiuni proinflamatorii și toxice. Durerea localizată cu caracter de arsură (mai intensă în cazul înțepăturilor de viespe) se însoțește de hiperemie, edem și prurit. Rezoluția spontană, de obicei în 2-3 ore de la înțepătură.

Reacții locale extinse. Edem și hipertermie locală extinsă, depășind cu mult zona limitrofă înțepării. Uneori tumefierea cuprinde un întreg membru sau o mare parte a feței, când poate afecta respirația și deglutiția.

Reacții nonimune sistemice, imediate. Apar prin acțiunea substanțelor vasoactive, prin degranulare nespecifică masivă (reacții anafilactoide, reacții toxice), acțiune direct neurotoxică și hipotensoare și influențează activitatea canalelor de potasiu, cu rol esențial în controlul excitabilității cardiace. Severitatea reacțiilor toxice este dependentă de doza de venin inoculată. Durerea poate fi insuportabilă, iar fenomenele vasoactive generează șoc anafilactoid sau hemoliză.

Reacții nonimune sistemice, întârziate. Sunt foarte rare, apar la cel puțin 24 ore după înțepătură, mai frecvent la 1-3 zile de la înțepătură. Constau în tulburări grave de coagulare, asociate sau nu cu hemoliză intravasculară. O complicație tardivă poate fi și insuficiența renală acută, precedată de hemoliză sau rbdomioliză, cu aspect tranzitoriu în formele minore și ireversibilă în formele severe. Poate fi secundară șocului hipovolemico, caracteristic reacțiilor sistemice imediate severe, de tipul șocului anafilactoid.

Reacții imune (alergice)

Reacțiile alergice imediate (reacții IgE dependente, reacții de tip I)

Se manifestă prin fenomene inițial locale (eritem, prurit, urticarie, angioedem) însoțite de frisoane, acufene, fosfene, strănut, senzație de opresiune toracică, colici abdominale, greață, vomă, pierderea conștienței. Individul, care a mai fost înțepat de aceeași insectă sau de una înrudită, prezintă în decurs de câteva minute paloare, transpirații și anxietate, puls rapid, aritmic, hipotensiune și colaps. Colapsul vascular se instalează cu brutalitate în absența semnelor premonitorii sau este anunțat prin acuze puțin importante, de regulă asociate cu o mare anxietate și agitație.

Reacțiile alergice întârziate

Produse prin mecanismul de sensibilizare umorală cu formarea și depozitare de complexe imune (*hipersensibilitate de tip III*). Leziunile apar fie la sediul inoculării (fenomenul Arthus), fie cu determinism sistemic, realizând sindroame tip boala serului: vasculite, febră, hematurie, proteinurie, neuropatie periferică, mielite, hemoragie intracraniană și edem, tulburări de coagulare, trombocitopenie, anemie hemolitică.

Manifestările clinice caracteristice vasculitelor și sindromului tip boala serului apar cel mai frecvent după 7-14 zile (până la 21 zile) de la înțepătură, căreia cel mai adesea nu i s-a acordat atenție.

5 Diagnostic

Diagnosticul alergiilor la veninul de insecte se bazează pe anamneză, în care primează istoricul bolii, identificarea insectei agresoare, identificarea altor stări alergice.

La stabilirea diagnosticului contribuie testele cutanate cu venin de himenoptere, dozarea IgE specifice prin metoda RAST, dozarea IgG (și subclaselor).

6 Tratament

Măsuri generale de evitare a amplificării reacției la înțepătură:

- acul și punga cu venin din piele trebuie raclate sau periate cu o lamă, dar nu cu forcepsul, pentru a evita stoarcerea sacului cu venin;
- aplicată gheață pentru a încetini difuzarea veninului;
- aplicarea garoului și administrarea i.d./subcutană de epinefrină 0,1% - 0,5 ml.

Tratamentul reacțiilor toxice

Se instituie după înțepături multiple; spitalizarea obligatorie.

Pericolul de apariție a insuficienței renale acute din: hemoliză și rhabdomioliză (hemodializă), șoc hipovolemic și hipotensiune arterială necontrolată (repleție volemică). Steroizi i.v., antihistaminice injectabile.

Tratamentul reacțiilor alergice sistemice IgE-mediate

Recunoașterea promptă a reacțiilor alergice amenințătoare de viață este esențială. Epinefrina. Steroidienii în doze mari. Tratamentul simptomatic.

Tratamentul etiopatogenic

Imunoterapia specifică (ITS). În cursul ITS crește progresiv titrul anticorpilor "blocanți" reprezentați de IgG₄ specifice. Se presupune, că are loc fixarea IgG₄ de aceeași epitopi, recunoscuți și de către IgE specifice cu activarea "blocadei directe". În cursul ITS titrurile IgE specifice suferă modificări notabile. Reducerea importantă a valorilor IgE specifice serice sau normalizarea lor este un proces instalat lent, după multe luni de ITS, cel mai adesea între 3 și 5 ani de tratament continuu.

7 Profilaxie

Măsuri de profilaxie nespecifică a contactelor cu insectele.

A *Tema XVI* STMUL BRONȘIC

1 Definiție

Infamație cronică a căilor aeriene cu implicarea a numeroase celule (eozinofile, limfocite T, macrofage, mastocite, epitelioците, fibre musculare netede *etc.*) și a mediatorilor, care apare la indivizii cu o susceptibilitate genetică și se manifestă prin obstrucție bronșică reversibilă parțial sau complet, spontan sau prin tratament și în care se manifestă sindromul de hiperreactivitate bronșică la variați stimuli.

Astm bronșic alergic (extrinsec, atopic): formă de astm generată de sensibilizare la diverși alergeni (de origine vegetală, animală, mai rar produși chimici). Este asociat cu antecedente personale sau familiale de boli alergice (rinită, urticarie, eczemă).

2 Epidemiologie

Astmul este una dintre cauzele principale ale morbidității cronice și ale mortalității din întreaga lume. OMS estimează că în lume sunt 300 *mln* de persoane cu astm bronșic. Astmul bronșic este mai frecvent în țările industrial dezvoltate, în special în cele din Europa și din America de Nord.

Astmul este mai frecvent în copilărie (forma alergică) și după 40 de ani (forma nonalergică).

Incidența este de 1-6% din populația generală. Prevalența globală a astmului bronșic variază în diferite țări de la 1% până la 18%. Se estimează că astmul bronșic cauzează 250 000 de decese anual în întreaga lume. Rata mortalității în astm este apreciată în prezent între 2 și 4 cazuri la 100 000 de populație anual. Se estimează că în Republica Moldova ar fi peste 160 mii de astmatici (aproximativ 4% din populație).

3 Etiologia astmului alergic

Tipurile de alergene (triggeri alergici):

- de origine animală: praful de cameră (de casă), unele specii de acarieni (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*); lâna și mătreața de animale (pisică, câine, rozătoare); gândacii de bucătărie (prima cauză în unele zone); hrana pentru peștii din acvariu (dafnii);

- de origine vegetală; polenuri (arbori, iarbă, flori); sporii de mucegaiuri; făina (de grâu, porumb, secară, soia); de origine alimentară (ouăle, laptele, brânzeturile, ciocolata, căpșunile, citricele, peștele, carnea, mierea de albină, coloranți, aditivi *etc.*);

- de origine chimică: metale (nichel, cobalt, platină, crom, arseniu), vopseli, dizolvanți, derivați benzolici, izocianuri, detergenți, coloranți; medicamente (antibiotice, fermenți).

4 Patogenie

Hiperreactivitatea bronșică.

Mecanismele imunologice în astmul bronșic. Procesul de sensibilizare. Reacțiile de hipersensibilitate de tip I, III și IV.

Inflamația mucoasei bronșice ca element patologic esențial. Celulele inflamatorii și mediatorii reacției astmatice.

Mecanisme neurale în astmul bronșic.

Mecanisme biochimice.

Fiziopatologia respirației în astmul bronșic.

Histologic în căile aeriene infiltrare cu celule inflamatorii, denudarea epiteliului, fibroză subepitelială, hiperplazia glandelor mucoase, sporirea masei musculare de mușchi neted, hiperplazia celulelor caliciforme, sporirea angiogenezei ("remodelarea căilor aeriene"). Aceste modificări prezente chiar la pacienții cu astm ușor sau stabil, însă sunt mai exprimate în astmul sever sau în exacerbarea astmului.

Numărul *eozinofilelor* din pereții bronșici este sporit, unii afirmând legătura dintre numărul eozinofilelor și semnele clinice de severitate. Însă, studiile cu anticorpi direcționați contra IL-5 (care influențează recrutarea eozinofilelor în căile aeriene) au demonstrat reducerea eozinofilelor circulante și din pereții bronșici fără o ameliorare semnificativă a ventilației pulmonare. Se presupune rolul important al eozinofilelor în remodelarea bronhiilor.

Numărul *neutrofilelor* este crescut în exacerbările de astm și la pacienții cu astm persistent sever, în pofida tratamentului cu doze mari de corticosteroizi. Rămâne de stabilit dacă neutrofilia este rezultatul aplicării dozelor mari de steroidieni sau neutrofilele sunt implicate în patogenia astmului.

Numărul de *limfocite* și activarea lor sporesc în exacerbările astmului, spontane

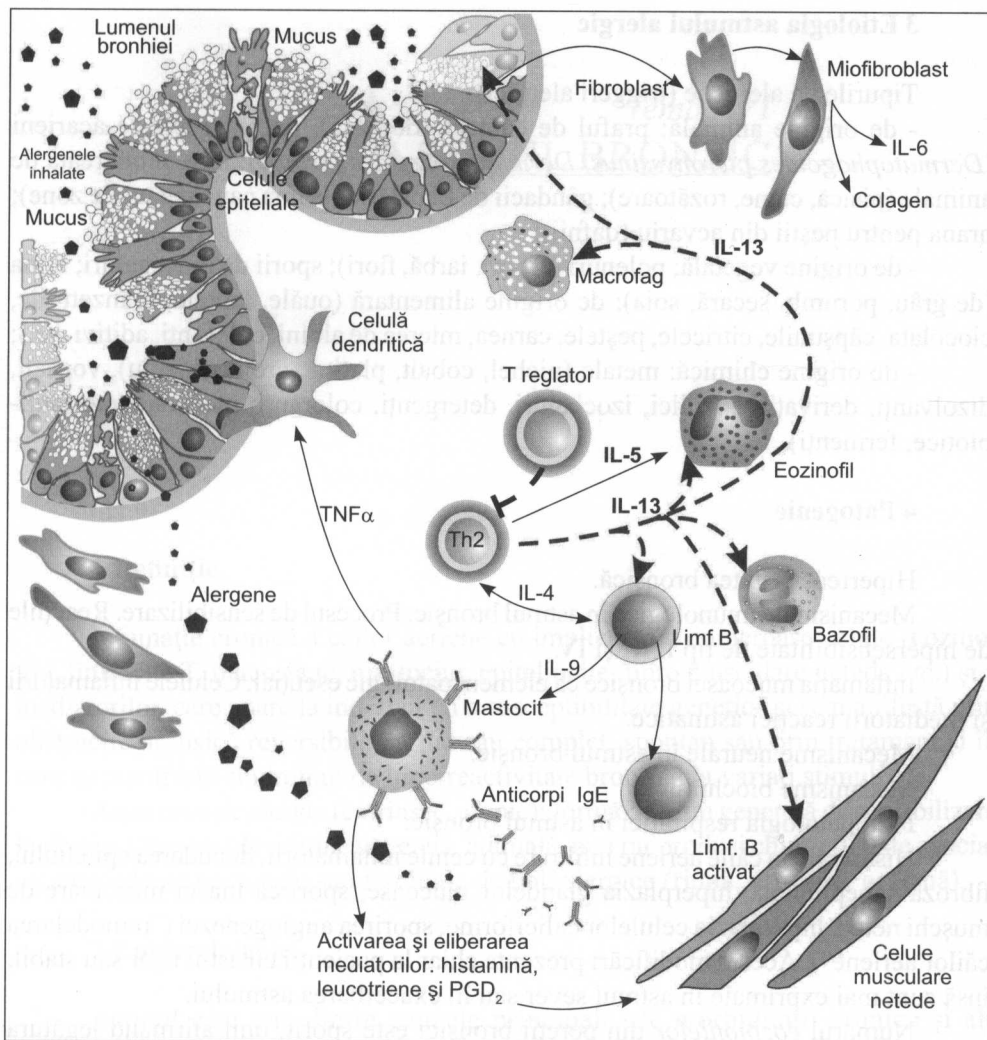


Fig. 21

Mecanismul patogenetic de dezvoltare a astmului bronșic

Alergenele inhalate activează mastocitele prin intermediul IgE de pe suprafața acestora și declanșează eliberarea de mediatori, care induc bronhoconstricția (histamina, leucotrienele și PGD₂). Alergenele sunt procesate de către celulele dendritice. Ulterior, celulele dendritice activează limfocitele Th2, care secretă IL-4 și IL-13, citokine ce stimulează limfocitele B să producă IgE; IL-5 – necesară pentru dezvoltarea și supraviețuirea eozinofilelor și IL-9 - ce activează mastocitele. Celulele T reglatoare inhibă această cascadă inflamatorie, iar unele studii afirmă că aceste celule în astmul bronșic ar fi în număr redus, astfel promovând inflamația pe calea Th2. Odată cu producerea IL-13, se realizează și migrarea eozinofilelor și se promovează activarea macrofagelor pentru a crea un fenotip celular alergic. Prin alterarea funcției de barieră a celulelor epiteliale bronșice, are loc creșterea permeabilității acestei bariere precum și producerea sporită de mucus, iar fibroblaștii bronșici se transformă în miofibroblaști, celule care produc IL-6 și collagen. IL-13 de asemenea are un efect direct asupra musculaturii netede bronșice, generând contractilitate sporită la agonisții ca acetilcolina și relaxare deficientă la beta-agoniști.

sau provocate de contactul cu alergenele. Limfocitele T helper CD₄ se împart în 2 populații în funcție de profilul citokinic: Th1 și Th2. Limfocitele Th2 secretă citokine, care sporesc maturarea și activarea eozinofilelor, producția de mucus și de IgE (ipoteza Th2 de orchestrare a răspunsului astmatic). Dezvoltarea astmului în copilărie este, probabil, legată de predominarea celulelor Th2 asupra celulelor Th1. "Ipoteza igienei" în patogenia astmului: expunerea la factori ce solicită răspunsul de tip Th1 (de exemplu, infecțiile) poate reduce activitatea sistemului Th2 și, prin urmare, a reacțiilor alergice, inclusiv astmul bronșic (date epidemiologice de incidență redusă a astmului la persoanele ce au suportat infecții cu *Mycobacterium tuberculosis*, rujeolă, hepatită A).

Macrofagele joacă un rol important în procesul de prezentare a antigenelor și în reglarea inflamației din căile inflamatorii (producerea de citokine, enzime, specii reactive de oxigen). Posibilul rol al deficienței de producere a citokinei antiinflamatorii IL-10 în patogenia astmului.

Mastocitele activate eliberează mediatori preformați (histamină, triptază) sau nou-formați (prostaglandine, leucotriene, citokine). Interacțiunea imunoglobulinelor E de pe suprafața mastocitelor cu antigenele specifice produce activarea acestor celule cu eliberarea mediatorilor. Histamina și leucotrienele au rol important în răspunsul imediat la alergene, provocând contracția musculară, edemul și hipersecreția de mucus (cu obstrucția rapidă a căilor aeriene).

5 Diagnostic

Tabloul clinic în criză (accesul) de astm.

Simptome uzuale: dispnee expiratorie, opresiune toracică, tuse, *wheezing* (respirație șuierătoare). Simptomele debutează la contactul cu alergenul incriminat.

Durata de la 20-30 minute până la câteva ore.

Se jugulează spontan după întreruperea expunerii la alergen sau la administrarea β_2 -agoniștilor cu acțiune rapidă. Reversibilitate completă a bronhospasmului.

Examen obiectiv.

Semnele de afectare a sistemului respirator pot lipsi.

Inspecția: poziția șezândă (ortopnee) cu angajarea mușchilor respiratori accesorii; tahipnee. Percutor hipersonoritate difuză și diafragm coborât. Auscultativ: murmur vezicular diminuat; raluri uscate sibilante polifonice, diseminate, predominant în expir, care eventual se pot auzi și la distanță; raluri ronfante și raluri subcrepitante în hipersecreția bronșică mai avansată.

Cauzele exacerbării astmului bronșic: tratamentul bronhodilatator insuficient, defectele în tratamentul de fond, infecțiile respiratorii virale, infecții cu *Mycoplasma pneumoniae* și *Chlamydothila pneumoniae*, schimbarea climei, stresul, expunere prelungită la triggeri.

Criteriile de spitalizare a pacienților cu AB:

- AB parțial controlat/necontrolat;
- exacerbări moderate și severe,
- instalare a complicațiilor;
- bolile concomitente severe/avansate,
- determinarea gradului de incapacitate de muncă.

Criteriile de spitalizare în SATI a pacienților cu AB:

- deteriorare mentală,
- puls paradoxal $> 15-20 \text{ mmHg}$;
- hiperinflație pulmonară severă,
- hipercapnie severă $> 80 \text{ mmHg}$;
- cianoză rezistentă la oxigenoterapie;
- hemodinamică instabilă.

6 Starea de rău astmatic

Reprezintă atât o complicație a astmului, cât și o formă specială de manifestare. Se atestă la 10-15% dintre pacienții spitalizați cu astm bronșic. Mortalitatea în răul astmatic depășește 5%, de aceea această stare reprezintă o urgență medicală.

Etiologia: contact îndelungat cu alergenul.

În funcție de evoluție se deosebesc 2 forme clinice de rău astmatic:

- forma de lungă durată, cu un debut progresiv și cu o durată de câteva zile;
- forma anafilactică.

Tabloul clinic al stării de rău astmatic: dispnee expiratorie severă cu *wheezing*, rezistentă la simpatomimetice. Expectoratia este absentă sau insuficientă. Pacienții se prezintă în poziție de ortopnee, agitați, cu cianoză difuză, transpirați, cu tahipnee $> 30 / \text{min}$, *wheezing*-ul este minim sau absent. Se atestă tirajul suprasternal și supraclavicular cu toracele blocat în inspir. Sunetul percutor este "de cutie", iar la auscultație se atestă un murmur vezicular diminuat și multiple raluri sibilante difuze sau "tăcere respiratorie" ("liniște respiratorie") (!).

Gazimetric se atestă hipoxemie (PaO_2 70-40 mmHg), hipercapnie (PaCO_2 45-90 mmHg), acidoză metabolică ($\text{pH} < 7,35$).

Hipoxemia și hipercapnia severă, acidoza metabolică generează tulburări psihice însoțite de agitație, delir, urmate apoi de stare confuză până la comă.

Criteriile de gravitate a stării de rău astmatic:

- deteriorare mentală;
- puls paradoxal $> 15-20 \text{ mmHg}$;
- hiperinflație pulmonară severă;
- hipercapnie severă $> 80 \text{ mmHg}$;
- cianoză rezistentă la oxigenoterapie;
- hemodinamică instabilă.

7 Clasificarea astmului bronșic

Clasificarea OMS (revizia a X-a):

Astmul cu predominanță alergică.

Astmul bronșic nealergic.

Astmul bronșic asociat.

Astmul bronșic fără precizare.

Astmul acut grav (*status asthmaticus*)

După severitate (în trepte) (GINA):

Astmul bronșic intermitent.

Astmul bronșic persistent ușor.

Astmul bronșic persistent moderat.

Astmul bronșic persistent sever.

Forme clinice particulare ale AB:

Astmul bronșic provocat de efort fizic.

Astmul bronșic tusiv.

Astmul bronșic profesional.

Astmul bronșic aspirinic.

Aspergiloza bronhopulmonară alergică.

Clasificarea AB în funcție de nivelul de control:

Astmul bronșic controlat.

Astmul bronșic parțial controlat.

Astmul bronșic necontrolat.

8 Explorări paraclinice

Peak-flow-metria (PEF-metria). Fluxul expirator de vârf. Permite aprecierea și monitorizarea gradului de severitate și de reversibilitate a obstrucției bronșice. Variabilitatea zilnică a PEF-ului.

Spirografia. Volumele pulmonare și debitele respiratorii. Apreciază gradul de severitate și de reversibilitate a obstrucției bronșice, permite diferențierea de afecțiunile manifestate prin restricție. Efectuarea testului cu bronhodilatator.

Explorarea alergică. Anamneza alergică, testele cutanate cu alergeni, teste inhalatorii de provocare (efectuate doar în centre specializate), teste de laborator: IgE totale serice crescute în astmul atopic; dozarea de IgE specifice pentru un anumit alergen.

Puls-oximetria.

Hemoleucograma. Arată o leucocitoză cu eozinofilie în astmul atopic.

Examenul de spută. Macroscopic sputa se prezintă mucoasă, cu o vâscozitate sporită, mai frecvent transparentă, uneori gălbuie. Microscopic: eozinofile (în proporție de 10-90%), cristalele octaedrice de lipofosfolipază Charcot-Layden, sugestive pentru AB atopic, spiralele Curschmann (aglomerări de mucus). Colorația galbenă a sputei este cauzată mai frecvent de numărul mare de eozinofile caracteristic astmului, decât de o suprainfecție bacteriană.

Electrocardiograma. În astmul acut grav se determină tahicardie sinusală, P pulmonar, devierea axului QRS spre dreapta, modificări nespecifice ale segmentului ST și ale undei T. Aceste modificări dispar după stoparea accesului, dar pot fi persistente în astmul cronic sever după instalarea unei obstrucții bronșice fixe.

Examenul radiologic al cutiei toracice în 2 incidente este obligatorie la vizita primară sau la suspectarea complicațiilor sau patologiilor asociate. În criza de astm - hiperinflație pulmonară.

Analiza sputei la BAAR.

Bronhoscopia. La necesitate, pentru diagnosticul diferențial.

Body-pletismografia. Determină capacitatea pulmonară totală și volumul teritoriilor pulmonare neventilate, care nu comunică cu căile respiratorii. La persoanele sănătoase, la care nu există astfel de teritorii, CRF (capacitatea reziduală funcțională) determinată pletismografic este egală cu cea obținută prin metoda de diluție. Diferența dintre cele două volume reprezintă "gazul captiv"; valoarea acestuia crește paralel cu severitatea obstrucției.

Gazimetria sângelui arterial este necesară la pacienții cu semne de insuficiență respiratorie, în caz de rău astmatic sau în astmul complicat.

CT/HRCT pulmonar, a mediastinului pentru diagnosticul diferențial.

9 Diagnostic diferențial

Se va efectua cu alte afecțiunii însoțite de dispnee și/sau de sindrom de hipertransparentă pulmonară:

- insuficiența ventriculară stângă ("astm cardiac");
- BPCO;
- corpii străini bronșici;
- fibroza chistică;
- obstrucția de căi respiratorii superioare;
- vasculitele sistemice;
- tromboembolismul pulmonar;
- carcinoidul pulmonar;
- bronșiolita acută;
- sindromul de hiperventilare;
- timusul hiperplastic.

10 Complicații

Complicații în timpul accesului: pneumotorace spontan, atelectazia pulmonară, fracturarea coastelor.

Complicații între accese: pneumoniile, bronșiectaziile, emfizemul pulmonar, cordul pulmonar cronic, aspergiloza bronhopulmonară alergică.

11 Tratament

Obiectivele tratamentului antiastmatic:

- simptome minime/inexistente, inclusiv cele nocturne, cu doze minime de BADSA;
- episoade sau crize de astm minime;
- lipsa vizitelor de urgență la medic;
- solicitare minimă de medicamente de urgență;
- lipsă de limitare a activităților fizice și a practicării unor sporturi;
- menținerea funcției pulmonare (VEMS sau PEF > 80%, variabilitatea <20%);
- efecte secundare minime (sau inexistente) cauzate de medicație;
- prevenirea deceselor prin astm.

Tratamentul non-farmacologic

Educația pacientului și a familiei, controlul mediului ambiant și excluderea contactului cu alergenii (sau dacă nu este posibil - de a reduce la minim contactul pacienților cu alergenii), imunoterapia specifică cu alergene.

Tratamentul farmacologic

Principiile generale de tratament medicamentos în AB:

- medicamentele administrate prin inhalare sunt preferabile datorită efectului lor terapeutic ridicat: concentrațiile mari de medicament sunt eliberate direct în căile respiratorii cu efect terapeutic puternic și număr redus de efecte adverse sistemice;

- dispozitivele pentru medicația administrată prin inhalare: inhalatoare sub presiune cu doză măsurată, inhalatoare cu doză măsurată acționate de respirație, inhalatoare cu pulbere uscată, dispozitivul tip turbohaler, dispozitivul tip diskhaler;

- *spacer*-ele (camera de reținere) facilitează utilizarea inhalatoarelor, reduc absorbția sistemică și efectele secundare ale glucocorticosteroizilor inhalatori;

- două tipuri de medicație în astm:

1) medicamente care asigură un control adecvat al astmului, adică previn simptomele și crizele (*relievers*);

2) medicamente de urgență, administrate în criză, cu un efect rapid în tratarea crizelor și în îndepărtarea simptomelor (*controllers*);

- alegerea medicației depinde de nivelul de control al AB la moment și de medicația curentă;
- dacă tratamentul curent nu asigură un control adecvat al astmului, este necesară indicarea unei trepte superioare de tratament;
- la menținerea AB sub control timp de 3 luni, se face posibilă reducerea volumului medicației de control, în scop de stabilire a dozelor minime necesare pentru susținerea controlului (trecerea la o treaptă inferioară de tratament);
- în accese se recomandă doze adecvate de BADSA (în cazul în care inhalatoarele nu sunt disponibile, se poate apela la bronhodilatatoare i.v. sau orale);
- în centrele de sănătate sau în spitalele pacientului hipoxemic se administrează O₂;
- tratament nerecomandat în accese: sedative, mucolitice, fizioterapie, hidratare cu un volum exagerat de lichide;
- antibioticele nu tratează crizele, dar sunt indicate pacienților care, concomitent fac pneumonie sau alte infecții bacteriene.

12 Tratamentul în trepte

Treapta 1:

Indicat pacienților care nu au administrat anterior medicație de control și care manifestă simptome ale AB intermitent (tuse, raluri sibilante, dispnee ≤ 2 ori pe săptămână, foarte rar cu simptome nocturne); în perioada dintre accese lipsesc manifestările bolii și deranjul nocturn sau funcția pulmonară este în limitele normalului.

Medicația de urgență: recomandat - BADSA; medicamentele de alternativă pot fi anticolinergicele inhalatoare, β₂-agoniștii orali cu acțiune rapidă, teoflina cu acțiune rapidă.

Medicația de control nu este necesară.

Treapta a 2-a:

Este indicat pacienților: cu simptome de astm persistent, care anterior nu au administrat medicație de control.

Medicația de urgență: recomandat - BADSA.

Medicația de control: recomandat - CSI în doze mici, de alternativă - antagoniștii de leucotriene. Se indică la pacienții care nu acceptă să utilizeze CSI; cu reacții adverse ale CSI greu de suportat sau cu rinită alergică concomitentă.

Nu se recomandă inițierea terapiei cu:

- teoflina retard care posedă un efect antiinflamator minim și o eficacitate joasă în terapia de control, dar are multiple reacții adverse;
- cromone, care au o eficacitate joasă, deși se disting prin inofensivitate înaltă.

Treapta a 3-a:

Indicat în lipsa controlului AB sub tratamentul conform treptei 1 sau 2.

Medicația de urgență: recomandat - BADSA.

Medicația de control include unul sau două medicamente: doze mici de CSI în combinație cu BADLA, printr-un singur inhalator cu doze deja stabilite de preparate sau cu două inhalatoare diferite; doze mici de CSI + antagoniști de leucotriene; doze mici de CSI + doze mici de teoflină retard; majorarea dozei de CSI până la doze medii. Dozele mici de CSI, de obicei, sunt suficiente datorită efectului aditiv al acestei combinații, doza se majorează, dacă peste 3-4 luni de tratament nu se obține controlul AB.

Monoterapia cu formoterol, salmeterol nu este recomandată, ele se utilizează în combinație cu CSI (fluticazon, budesonid) pentru pacienții, care administrează doze medii și mari de CSI. Recomandată utilizarea *spacer*-elor pentru intensificarea pătrunderii preparatului în căile respiratorii și pentru diminuarea reacțiilor adverse orofaringiene.

Pacienții, la care nu s-a reușit obținerea unui control al AB în tratamentul de treapta a 3-a, necesită excluderea unui diagnostic de alternativă sau sunt considerați cazuri de *astm bronșic dificil*.

Tratamentul AB de treapta a 4-a:

Este indicat pacienților, la care simptomatologia arată lipsa controlului AB în tratamentul cu treapta a 3-a. Alegerea medicamentului în terapia de treapta a 4-a depinde de indicațiile anterioare, treptele 2 și 3.

Medicația de urgență: recomandat - BADSA.

Medicația de control include mai multe medicamente: CSI în doze medii sau mari + BADLA; CSI + BADLA + doze mici de teoflină retard.

Notă: dozele medii și mici de CSI, în combinație cu antagoniștii de leucotriene amplifică efectul clinic mai puțin, comparativ combinației CSI cu un BADLA; mărirea dozei de CSI (de la doza medie până la doza mare) la majoritatea pacienților asigură o intensificare nesemnificativă a efectului clinic, iar administrarea dozelor mari este recomandabilă doar de probă, cu o durată de 1-3 luni, când controlul AB nu a fost obținut la combinarea CSI în doze medii cu BADLA și/sau al treilea preparat în medicația de control (de exemplu, antagoniști de leucotriene sau teoflină retard); administrarea îndelungată a dozelor mari de CSI este însoțită de sporirea riscului de efecte adverse.

Tratamentul AB de treapta a 5-a:

Este indicat pacienților cu AB necontrolat pe fundalul terapiei de treapta a 4-a.

Medicația de urgență: recomandat - BADSA.

Medicația de control include medicamente suplimentare la tratamentul de treapta a 4-a: administrarea CS *per os* poate amplifica efectul tratamentului, dar are efecte adverse severe, de aceea trebuie să se utilizeze doar în formele severe, necontrolate de AB, pe fundalul terapiei de treapta a 4-a.

Administrarea anti-IgE, suplimentar la celelalte medicamente, facilitează un control adecvat al astmului alergic, atunci când acesta n-a putut fi obținut în baza medicației de control, inclusiv cu doze mari de CSI și CS *per os*.

13 Imunoterapia specifică

Este indicată numai în perioada când astmul bronșic alergic este controlat.

14 Tratamentul astmului acut grav (răului astmatic)

- spitalizare în secția de terapie intensivă;
- poziția pacientului ridicată cu brațele depărtate de corp pentru angajarea mușchilor accesorii;
- administrarea de O₂ pe sondă nazală sub controlul saturației hemoglobinei;
- BADSA inhalator (prin nebulizare, eventual cu O₂ în loc de aer). Tratamentul inițial constă în administrarea unei doze la fiecare 20 *min* în timpul primei ore sau inițial 2-4 pufuri cu ajutorul *spacer*-ului;
- CS: hidrocortizon hemisuccinat 200 *mg* i.v. și prednisolon 30 *mg per os*.

Dacă răspunsul la tratament este insuficient se adaugă:

- ipratropium bromid 0,5 *mg* inhalator;
- aminofilină i.v. 250 *mg* în 20 *min* (dacă bolnavul nu lua anterior teofilină). În caz de tratament anterior cu teofilină, doza de atac se reduce la jumătate. Repetat aminofilina se indică sub controlul concentrației plasmatice (!);
- BADSA subcutan sau i.v. perfuzie;
- În cazuri rare se indică adrenalina subcutan sau intramuscular câte 0,3 *ml* la fiecare 15-20 *min* (dar nu mai mult de 3 ori) sub controlul ECG.

Dacă starea pacientului se ameliorează:

- se scade concentrația de O₂ (la 40%);
- se continuă prednisolon *per os*;
- BADSA la fiecare 4 ore.

Dacă starea nu se ameliorează:

- se majorează concentrația O₂ la 60%;
- BADSA inhalator la fiecare 15-30 *min*;
- după o oră se repetă administrarea de hidrocortizon hemisuccinat 200 *mg* sau de prednisolon 60 *mg* i.v.;
- bromură de ipratropium inhalator la fiecare 6 ore;
- perfuzie i.v. până la 2-3 litri/zi;

- supravegherea ritmului cardiac (monitor);
- administrarea abundentă de simpatomimetice în combinație cu aminofilina și cu CS produce hipokaliemie, ceea ce necesită substituie prin perfuzie cu KCl;
- ventilație mecanică; (indicații: travaliu respirator excesiv cu epuizare musculară; frecvența respiratorie $> 30/min$; TA sistolică $< 90 mmHg$; $PaO_2 < 50 mmHg$; $PaCO_2 > 55 mmHg$; $pH < 7,30$).

Dacă starea pacientului se ameliorează, atunci se reduc inhalațiile cu beta₂-agoniști, se oprește aminofilina după 12-24 ore, se reduce doza de CS intravenos cu anulare după prima doză perorală.

Atenție!

- tahicardia nu se tratează niciodată cu beta-blocante!
- verapamilul și digoxina pot fi mortale în caz de hipertensiune pulmonară!
- sedarea prea puternică constituie cea mai frecventă cauză de deces!
- acidoza respiratorie nu trebuie corectată cu bicarbonat de sodiu: acidoza este poate singurul excitant al centrului respirator!
- fizioterapia, expectorantele, mucoliticele nu aduc beneficii în răul astmatic.

GLOSAR

- Alergie** - reacție de hipersensibilitate inițiată prin mecanisme imunologice.
- Alergiei orale, sindromul** - formă de alergie alimentară, care, în esență este o urticarie de contact, ce apare în urma contactului alergenului alimentar cu mucoasa orală. Simptomele includ pruritul, cu sau fără angioedemul buzelor, limbii, palatului și orofaringelui posterior. Este declanșat de ingestia de fructe și legume proaspete și este asociat cu alergia încrucișată dintre fructe sau legume și unele polenuri. Simptomele sindromului alergiei orale se rezolvă rapid și rar afectează alte organe.
- Anafilaxie** - reacție sistemică acută, mediată de IgE, care apare la o persoană anterior sensibilizată, expusă repetat la alergenul sensibilizant, generată de eliberarea masivă și rapidă a aminelor vasoactive, manifestată clinic sub diferite forme - de la forma ușoară, la severă și cu potențial letal.
- Anafilaxie indusă de veninul de himenoptere** - reacție alergică severă la alergenele din veninul himenopterelor; se manifestă prin prurit și urticarie, edem Quincke, dificultăți de respirație, vertij, crampe abdominale, greață sau diaree, uneori cu scădere rapidă a TA, cu șoc și pierderea conștienței.
- Anergie** - o stare de reactivitate scăzută a limfocitelor la stimularea cu antigen.
- Angioedem** - reacție alergică sau non-alergică, manifestată prin edem în hipoderm și țesutul subcutan, cu implicare cutaneo-mucoasă, clinic și histopatologic similară urticariei, dar însoțit mai degrabă de durere (senzație de distensie), decât de prurit.
- Angioedem ereditar** - formă a angioedemului non-alergic; maladie cu transmitere autozomal dominantă, cauzată de absența sau deficiența funcțională a inhibitorului C1-esterazei din sistemul complementului; se manifestă prin episoade recurente de edem indolor, nepruriginos al pielii, dureri abdominale violente și angioedem al laringelui; nu răspunde la tratamentul cu antihistaminice.
- Anticorpi anti-ADN** - autoanticorpi din clasa IgG îndreptați împotriva ADN-ului dublu catenar; în asociere cu nivelul scăzut de complement poate fi considerat un test de diagnostic al lupusului eritematos sistemic.
- Anticorpi anti-eritrocitari** - anticorpi sintetizați față de antigenele suprafeței eritrocitare (aglutinine); sunt anticorpi naturali și

anticorpi postimunizare. Anticorpii naturali: majoritatea sunt de tip IgM, se produc prin expunerea la substanțe din mediu sau dietă, care au o structură asemănătoare antigenelor eritrocitare. Anticorpii postimunizare: majoritatea sunt IgG, se formează prin expunerea la eritrocite străine, prin transfuzie sau sarcină.

Anticorpi anti-plachetari

- autoanticorpi monoclonali sau policlonali specifici pentru o serie de receptori plachetari. Predominante sunt molecule de tip IgG, însă au fost descrise și cazuri, în care subtipul era IgM sau IgA.

Anticorpi anti-idiotip

- anticorpi specifici către idiotip.

Anticorpi anti-receptor de tireotropină (anti-receptori TSH)

- autoanticorpi tip IgG îndreptați împotriva receptorului pentru TSH; se leagă de receptorul pentru TSH de pe suprafața tireocitelor, acționează ca agoniști de tireotropină, activând mecanismele care duc la creșterea producției și eliberării de hormoni tiroidieni (hiperfuncția tiroidiană din boala Graves).

Anticorpi anti-receptor insulinic

- anticorpi direcționați împotriva receptorilor insuliniци, care blochează interacțiunea dintre insulină și receptorul său și cauzează insulinorezistență.

Anticorpi fixatori de complement

- anticorpi, care activează complementul la legarea sa de antigen: IgM și IgG - pe calea clasică, IgA - pe calea alternativă (C1-fixatori).

Anticorp blocant din clasa IgG

- anticorp (clasa IgG), care se leagă cu antigenul și astfel previne legarea antigenului de IgE, fixată de celulă; în acest mod este prevenită reacția de hipersensibilitate imediată (principiul imunoterapiei).

Antigen

- orice substanță capabilă să provoace un răspuns al sistemului imun și să reacționeze cu un anticorp sau cu un limfocit T sensibilizat.

Antihistaminice H₁

- un grup de medicamente pe larg folosite în tratamentul reacțiilor alergice, care blochează H₁-receptorii histaminici, astfel previn efectele histaminei.

Antiser

- ser, care conține anticorp sau anticorpi; se obține de la un animal imunizat, prin injectarea antigenului sau prin infectarea cu microorganisme, care conțin antigenul; antiserul poate fi monovalent - specific unui antigen sau polivalent - specific mai multor antigene.

Artrită reumatoidă

- boală sistemică cronică autoimună inflamatorie a țesutului conjunctiv, cu afectare preponderentă a articulațiilor periferice, cu apariția în ele a modificărilor eroziv-distructive.

Astm bronșic	- inflamație cronică a căilor aeriene cu implicarea a numeroase celule (eozinofile, limfocite T, macrofage, mastocite, epiteliocite, fibre musculare netede <i>etc.</i>) și mediatori, care apare la indivizii cu susceptibilitate genetică și se manifestă prin obstrucție bronșică reversibilă parțial sau complet, spontan sau prin tratament și în care se manifestă sindromul de hiperreactivitate bronșică la variații stimuli; clinic se manifestă prin episoade recurente de <i>wheezing</i> , dispnee, opresiune toracică și tuse. Se deosebesc: astmul alergic (atopic, extrinsec) și non-alergic (non-atopic, intrinsec).
Atopie	- tendința personală și/sau familială de a sintetiza anticorpi de tip IgE ca răspuns la o expunere la doze mici de alergene; persoanele atopice sunt predispuse să dezvolte astm bronșic, rinoconjunctivită alergică sau dermatită atopică.
Autoanticorpi	- anticorpi îndreptați contra antigenelor proprii (<i>self</i> -antigen), de exemplu, contra țesuturilor proprii ale pacientului; în mod obișnuit sunt neutralizați de sistemul imun prin neutralizarea limfocitelor producătoare de autoanticorpi înainte de maturarea lor.
Bazofile	- leucocite, care au afinitate pentru coloranții bazici; conțin amine vasoactive: histamina și serotonina, participă în reacțiile de hipersensibilitate. Bazofilele, eozinofilele și neutrofilele se numesc granulocite (au granule citoplasmatic mari).
Beclometazonă	- glucocorticosteroid sintetic; formă inhalatorie indicată în tratamentul de control al astmului bronșic, în rinitele alergice, de asemenea, cu scopul de a preveni polipoza nazală după înlăturarea chirurgicală a polipilor.
Boală autoimună	- este cauzată de anticorpi îndreptați împotriva suprafeței celulei sau antigenelor din matricea extracelulară.
Boala serului	- reacție de hipersensibilitate tip III, indusă de administrarea antiserului animal; clinic se caracterizează prin febră, urticarie, artralгии, limfadenopatie, glomerulonefrită.
Boli prin complexe imune	- se caracterizează prin depunerea complexelor imune (Ag-Ac), care inițiază cascada complementului (reacție de hipersensibilitate tip III).
Boli prin hipersensibilitate de tip imediat	- decurg prin reacția de hipersensibilitate tip I: șocul anafilactic, edemul Quincke, rinoconjunctivita, astmul bronșic alergic, urticaria, dermatita atopică.
Celiachie (boala)	- (sinonime: boală celiacă, sprue non-tropical, steatoree idiopatică) afecțiune autoimună (predispoziție HLA B ₈ ,

DR₃, DQ₂), care începe în copilărie odată cu expunerea la glutenul din făina de cereale; se formează anticorpi contra gliadinei (o fracție a glutenului), care provoacă distrucția imună (atrofia) a vililor din jejun și din ileonul proximal, precum și hipertrofia criptelor intestinale; copiii prezintă încetinirea creșterii, distensie abdominală și diaree; la adult se manifestă prin scădere ponderală, diaree, malnutriție (există și un risc sporit de T-limfom al intestinului subțire); momentul esențial în tratament este dieta fără gluten.

Celule gigante

- celule mari multinucleare, macrofage modificate, prezente în focare de inflamație granulomatoasă (ex. celule *Langhans* în tuberculoză, sarcoidoză, sifilis).

Celule killer

- orice leucocit care induce moartea celulară prin toxicitatea anticorp-dependentă.

CD

- (*Clusters of Differentiation*) - grupul de diferențiere a antigenelor leucocitare, identificate cu ajutorul anticorpilor monoclonali; de obicei este urmat de un număr: CD₁, CD₂ etc.

Celule prezentatoare de antigen

- celule specializate (celulele dendritice, macrofagele, limfocitele B), care au pe suprafață complexul molecular MHC/peptid antigenic gata pentru a fi prezentat celulelor T naive.

Celule Th1

- subtipul celulelor CD₄, importante în imunitatea celulară, care produc interferon-*gamma* și IL-2 (activează limfocitele B, macrofagele, limfocitele T CD₈).

Celule dendritice

- au funcția de captare a particulelor străine, de procesare și prezentare a antigenelor; sunt celulele *Langherhans* (celulele dendritice din tegumente și submucoase), celulele dendritice interstițiale (din interstițiul organelor nelimfogene - ficat, plămân, rinichi, cord) și celule dendritice foliculare (din ganglionii limfatici și pulpa albă a splinei).

Celule Langerhans

- celule dendritice din tegumente și submucoase, cu rolul de captare a Ag opsonizate.

Celule T CD₈ citotoxice

- (limfocitele T citotoxice, *killer T cells*) limfocite T, care poartă co-receptorul CD₈; capabile să recunoască peptidele antigenice asociate cu molecule MHC I de pe suprafața celulelor țintă.

Ciclooxigenază

- enzimă responsabilă de formarea prostanoizilor (prostaglandine, prostaciline, tromboxani); deosebit COX₁ și COX₂. Enzima COX₁ este implicată în sinteza prostaglandinelor, care mențin integritatea mucoasei stomacului; COX₂ este responsabilă de prostaglandinele, care participă în răspunsul imun și inflamator.

Citokine	- proteine solubile mici, produse de către celulele implicate în răspunsul imun; principalele - interferonii și interleukinele, care stimulează sau inhibă diferențierea, proliferarea și funcția celulelor imune.
Complement	- serie de proteine plasmatiche, proteine reglatoare și proteine capabile să producă liză celulară, care acționează în cascadă; la moment descrise în jur de 20 proteine din sistemul complementului.
Complexe imune circulante	- complexe imune formate intravascular din unirea antigenului cu anticorpii specifici. În mod normal acestea sunt rapid eliminate de către sistemul reticulo-endotelial, astfel, asigurându-se protecția organismului. Când eliminarea lor nu este corespunzătoare, ele devin nocive prin depunerea lor la nivelul membranelor bazale vasculare, glomerulare, alveolare și plexurilor coroide, inducând boli inflamatorii multisistemice, lipsite de specificitate de organ cu tablouri clinice polimorfe și variate.
Complex de atac al membranei	- complex format din proteinele complementului C5-C9, care se inserează în peretele celulei țintă, conducând la liza osmotică a celulei.
Complex moleculă MHC/peptid antigenic	- complex de pe suprafața celulelor prezentatoare de antigen, care va fi prezentat celulelor T naive.
Conjunctivită alergică	- inflamație a conjunctivei, mediată prin IgE, cel mai frecvent indusă de polen; se manifestă prin hiperemie oculară, prurit, lacrimație, edem palpebral. În asociere cu rinita alergică este definită ca rinoconjunctivita alergică.
Crioglobuline	- numeroase proteine serice, care precipitează la temperatura mai joasă de 37°C; tipul 1 este detectat în mielomul multiplu, în macroglobulinemia Waldenström; tipul 2 și 3 - în artrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic, sindromul Sjögren.
Deficiență de inhibitor al C1 (C1INH)	- stare de insuficiență de inhibitor al C1 (C1-esteraza); ca urmare scăderea valorilor circulante de C2 și C4 din sistemul complementului (esteraza C1 activă clivează produșii complementului C4 și C2); deficitul sau defectul de C1INH conduce la dezvoltarea angioedemului ereditar.
Dermatită atopică	- afecțiune inflamatorie cutanată pruriginoasă, cu predilecție pentru plicile cutanate, caracterizată de un eritem cu contur neclar, însoțit de edem, vezicule; cu zemuire în stadiul acut și lichenificare în stadiul cronic.
<i>Dermatophagoides farinae</i>	- căpușă din praful de casă, cu predilecție depistată în țările Americii de Nord; unul dintre antigenele incriminate în astmul bronșic.

- Dermatophagoides pteronyssinus*** - căpușă din praful de casă, cu predilecție depistată în țările europene; unul dintre antigene în astmul bronșic.
- Dermografism** - trasarea fermă a unor linii pe piele cu un obiect bont ("scriere pe piele") și apariția unei tumefieri liniare (structuri urticariene edematoase). Este forma cea mai tipică de urticarie fizică.
- Desensibilizare** - (sinonime: hiposensibilizare, imunoterapie) tratament aplicat pentru prevenirea sau reducerea reacțiilor de hipersensibilizare: constă în injectarea alergenului purificat într-o concentrație subpragală timp de 3-5 ani.
- Eozinofile** - leucocite cu funcția principală de protecție contra paraziților multicelulari (helminți); la fel implicate în reacțiile alergice.
- Epitop** - determinantă antigenică.
- Eritrodermie** - dermatită exfoliativă, în care este implicată toată sau aproape toată suprafața tegumentară, manifestată printr-un eritem roșu aprins, piele uscată, ce se descuamează sau, din contra, zemuiește, se îngroașă și apoi se pigmentează; pruritul este mai mult sau mai puțin intens. Simptomele generale includ: stare de rău general, febră, limfadenopatie generalizată. Eritrodermia este o situație clinică cu potențial letal (din cauza complicațiilor frecvente: hipotermie, din cauza pierderii de căldură prin pielea inflamată; deshidratare cauzată de transpirație; hipoalbuminemiei; sindromul de scurgere capilară), de aceea trebuie abordată ca și o urgență medicală. Poate fi primară, idiopatică, sau secundară altor afecțiuni cutanate (dermatită atopică, psoriazis, eczemă) sau este cauzată de administrarea unor medicamente (antibiotice, barbiturice, litiu, antiinflamatoare, anticoagulante).
- Expansiune clonală a limfocitelor T antigen-specifice** - proliferarea celulelor T antigen specifice într-o clonă de celule identice.
- Factorul de activare plachetară** - mediator sintetizat de bazofile și mastocite în reacțiile de hipersensibilizare de tip imediat; efectele: bronhoconstricție pronunțată, agregare plachetară.
- Factorul necrozei tumorale** - (TNF - *Tumor Necrosis Factor*), citokină produsă de macrofage sau de limfocitele T (limfokine) cu efect citotoxic pe unele celule tumorale; se cunosc TNF *alfa* și TNF *beta* (limfotoxină).
- Faza imediată a agresiunii locale** - la 10-20 min după contactul cu alergenul apar pruritul și secrețiile apoase nazale, bronhospasmul și secreții mucoase în bronhii, urticaria pruriginoasă la nivelul tegumentului.

- Faza tardivă a răspunsului imun** - la 2-8 ore, se manifestă prin infiltrații celulare cu eozinofile, neutrofile, limfocite Th activate, depunerea de fibrină, edem, infiltrații cu macrofage și fibroblaste, distrugerea țesuturilor, descuamarea celulelor, secreția de mucus, fibroză subepitelială.
- Goodpasture, sindromul** - afecțiune complexă produsă prin mecanism imun, care asociază triada: hemoragie pulmonară, glomerulonefrită și prezența anticorpilor anti-membrană bazală. Glomerulonefrita progresează rapid spre insuficiență renală, iar la nivel pulmonar se determină hemosideroză extinsă sau hemoragie recentă.
- Granulomatoza Wegener** - vasculită necrotizantă granulomatoasă cu afectarea tractului respirator superior și inferior, cât și a rinichilor (glomerulonefrită); adesea se poate asocia vasculita (arterelor și venelor mici) diseminată în alte sisteme de organe.
- Haptene** - substanțe cu moleculă mică, care capătă imunogenitate când se unesc cu molecule purtătoare (*carrier*) și își păstrează proprietatea de a reacționa independent (doar haptena) *in vivo* și *in vitro* cu anticorpii elaborați contra complexului haptena + *carrier*.
- Heiner, sindromul** - (hemosideroza pulmonară idiopatică) - formă rară de hemosideroză pulmonară indusă alimentară, ce apare la copii cu hipersensibilitate la proteina din laptele de vacă. Manifestări - pneumonie recurentă, infiltrate pulmonare, hemosideroză, anemie feriprivă, deficit ponderal.
- Hipocomplementemie** - nivel scăzut de complement în sânge.
- Histamină** - substanță biologic activă, mediatorul reacțiilor de hipersensibilitate imediată, prezentă în cantități mari în mastocite și bazofile; efectele: receptorii H_1 mediază dilatarea capilarelor și creșterea permeabilității vasculare, contracția mușchilor netezi; receptorii H_2 - creșterea secreției gastrice, creșterea frecvenței cardiace; receptorii H_3 reglează eliberarea histaminei și a altor neuromediatorii din neuroni.
- Iccosomi** - (*immune complexes coated bodies*) particule mici de citoplasmă învelite cu antigene.
- Idiosincrazie medicamentoasă** - una din reacțiile adverse imprevizibile la medicamente; efect anormal, neașteptat, cauzat de obicei de tulburări în metabolizarea, excreția și biodisponibilitatea medicamentului.
- Idiotop** - un set unic de determinanți antigenici (epitopi) de pe domeniul variabil al moleculei de imunoglobulină sau de pe receptorul limfocitului T, care reacționează cu anticorpurii anti-idiotop.

Idiotip	- ansamblul de idiotopi.
Imunitate	- stare de protecție împotriva unui patogen; deosebim imunitate înăscută și imunitate dobândită.
Imunoglobuline	- glicoproteine din fracția <i>gama</i> -globulinelor cu funcție de anticorp.
Imunoterapie	- <i>vezi</i> desensibilizare.
Inflamație granulomatoasă	- inflamație caracterizată prin formarea granuloamelor.
Inhibitor C1 (CIINH)	- <i>alfa</i> ₂ -globulină, care inhibă proteina C1 a complementului și previne activarea complementului pe calea clasică; la fel este un inhibitor al plasminei, trombinei și kalikreinei.
Interferon <i>gama</i> (INFγ)	- inițial produs de limfocite, este activatorul major al macrofagelor și se consideră caracteristic limfocitelor Th1.
Interleukine	- citokinele secretate de leucocite.
L-selectină (LECAM-1, LAM-1)	- moleculă de adeziune de pe suprafața limfocitelor, care mediază migrarea limfocitelor naive în țesuturile limfatice.
Leucotriene	- produși metabolici ai acidului arahidonic, mediatori în reacțiile inflamatorii (stimulează chemotaxismul, sporesc permeabilitatea vasculară) și alergice (substanța lent reactivă a anafilaxiei - SRSA - reprezintă un amestec de trei leucotriene: C ₄ , D ₄ , E ₄). Sunt secretate de mastocite, bazofile și de macrofage.
Limfokine	- citokinele secretate de limfocite.
Lizozim	- enzimă din granulele fagocitare, lacrimi, salivă, care hidrolizează peptidoglicanii din pereții celulari ai bacteriilor.
Lupus eritematos sistemic	- boală sistemică autoimună caracterizată prin formarea de multipli anticorpi direcționați contra componentelor celulare proprii (nucleare, citoplasmatică, membranară) cu dezvoltarea unui proces imunoinflamator cu lezarea multor organe și sisteme. Se manifestă prin febră, artrită, serozită, vasculită, nefrită și afectarea sistemului nervos central. Are o evoluție imprevizibilă cu perioade de exacerbare și remisiune.
Lyell, sindromul	- (epidermoliza combustiformă, necroliza epidermală acută, necroliza epidermală toxică - NET) este o afecțiune dermatologică gravă ce debutează ca o erupție eritematoasă întinsă, ce se transformă în bule superficiale extensive și conduce la decolarea epidermului pe mari suprafețe. Deosebim forma medicamentoasă (mai frecventă la adulți) și stafilococică (la copii). Forma medicamentoasă este sinonim cu necroliza epidermală

toxică (*toxic epidermal necrolysis*), iar forma stafilococică cu "sindromul copilului opărit" (*staphylococcal scalded skin syndrome* sau *SSSS syndrome*).

Medicamentele incriminate sunt antibiotice, antiepileptice, AINS, cefalosporine, antiretrovirale.

Macrofage

- leucocite mononucleare, care formează populații specializate: celulele Kupffer în ficat, macrofagele alveolare în plămân, celulele mezangiale în rinichi și celulele microgliei în creier. Similar neutrofilelor, sunt capabile să fagociteze și să distrugă microorganismele, dar în plus mai joacă un rol important în amplificarea și reglarea răspunsului inflamator.

Mastocitoză sistemică

- afecțiune rară cauzată de majorarea numărului de mastocite atipice în măduva osoasă, piele, ficat, splină, ganglioni limfatici, în tractul gastrointestinal. Patognomonică este triptaza (enzimă specifică mastocitelor) majorată în ser. Se manifestă prin episoade de hiperemie a feței (*flush*), urticarie pigmentară, simptome gastrointestinale și neuropsihice și/sau anafilaxii recurente.

Metaloproteazele matricei

- grup de endopeptidaze, care hidrolizează proteinele matricei extracelulare; funcția excesivă duce la maladii degenerative (artrită) și contribuie la metastazarea tumorilor.

MHC

- (*Major Histocompatibility Complex*), grup de gene, care codifică un set de glicoproteine membranare, numite molecule MHC (molecule MHC clasa I sau clasa II); aceste molecule prezintă antigenele spre limfocitele T.

Mitogen

- activator limfocitar nespecific.

Molecule de adeziune

- glicoproteine de pe suprafața celulară, care leagă o celulă de alta sau de proteinele matricei extracelulare; clasele: selectinele, integrinele, imunoglobulinele. Aceste molecule sunt importante pentru funcționarea sistemului imun.

Molecule MHC clasa I

- prezintă antigenul limfocitelor T CD₈.

Molecule MHC clasa II

- prezintă antigenul limfocitelor T CD₄.

Monocite

- leucocite mononucleare - precursorii macrofagelor tisulare.

Muckle-Wells, sindromul

- unul din sindroamele febrile periodice; maladie rară cu transmitere autozomal-dominantă, caracterizată prin urticarie nepruriginoasă, hipoacuzie neurosenzorială și amiloidoză de tip AA.

Myasthenia gravis

- maladie autoimună caracterizată prin apariția de anticorpi împotriva receptorilor de acetilcholină pe

celulele mușchilor striati, unde leagă receptorul și induc internalizarea lui cu degradarea în lizozomi, reducând eficiența transmiterii neuromusculare și cauzând astenie musculară progresivă.

Neurodermatită

- (*lichen simplex chronicus*, dermatită de grataj localizată) inflamație cronică, superficială, pruriginoasă a pielii, caracterizată prin plăci lichenificate (piele îngroșată cu desen accentuat), uscate, scuamoase, bine delimitate și hiperpigmentate de formă neregulată sau ovală. Zonele cel mai frecvent afectate sunt: zona occipitală, brațele și picioarele. Se presupune că stresul are un rol important.

Neutrofile

- leucocite polimorfonucleare (PMN) cu funcțiile de distrugere directă a microorganismelor, facilitare a tranzitului rapid al celulelor prin țesuturi și amplificare nespecifică a răspunsului imun. Funcțiile neutrofilelor se realizează datorită enzimelor conținute în granulații.

Polinoză

- alergie la polenul diferitor plante. Aeroalergenele la contactul cu mucoasele (oculară, nazală, bronșică) induc o reacție de hipersensibilitate de tip I, manifestată mai frecvent prin rinoree, strănut sau conjunctivită, uneori simptome de obstrucție bronșică, adeseori toate împreună și cel mai important - cu variații sezoniere.

Polipii nazali

- excrescențe moi, indolore pe mucoasa nazală sau a sinusurilor paranazale în formă de strugure; având dimensiuni mari pot bloca respirația nazală.

Polipoza nazală

- dezvoltarea mai multor polipi.

Reacții de hipersensibilitate mediate prin complexe imune - reacțiile de hipersensibilitate de tip III sunt cauzate de imunoglobuline de clasele IgG și IgM, dar îndreptate împotriva unor antigene solubile, cu care formează complexe imune. Depozitarea complexelor imune în unele țesuturi activează complementul și PMN, producând leziuni inflamatorii. Exemple: boala serului, endocardita bacteriană subacută; infecția cu virusul hepatitei B se poate asocia cu depunerea complexelor imune precoce în evoluția bolii; crioglobulinemia esențială mixtă din cadrul hepatitei virale C, LES.

Reacții de hipersensibilitate mediate prin IgE - reacțiile de hipersensibilitate de tipul I, declanșate de interacțiunea antigenului cu IgE antigen-specifice legate de receptorii (FcεRI sau FcγRIII) de pe mastocite, care cauzează activarea mastocitelor cu eliberarea de mediatori chimici, ce induc leziunile. Antigenele sunt solubile (sau cu un grad mare de solubilitate), mai ales de natură proteică. Exemple:

șocul anafilactic, edemul Quincke, conjunctivita alergică, rinita alergică, astmul bronșic, urticaria, dermatita atopică.

Reacții de hipersensibilitate de tip întârziat - reacțiile de hipersensibilitate de tipul IV mediate de limfocitele T (hipersensibilitate mediată celular) se disting de alte tipuri de hipersensibilitate prin intervalul de timp mai îndelungat (1-3 zile, uneori chiar 10-14 zile) de la expunerea repetată la Ag până la apariția răspunsului evident și se împart în 2 subtipuri. Subtipul 1 - antigenul este solubil și leziunile sunt generate de activarea limfocitului Th1, care eliberează mediatori proinflamatori și activează macrofagele. Subtipul 2 - antigenele sunt asociate celulelor și distrugerea lor se realizează de către limfocitele T citotoxice (Tc).
Exemple: testul tuberculinic, rejețul alogrefelor, alte infecții cu germeni intracelulari, decât tuberculoza, DZ tip I insulin-dependent, dermatita de contact alergică.

Reacții citotoxice

- reacțiile de hipersensibilitate de tipul II mediate de imunoglobuline (cu excepția IgE), mai ales IgG, iar antigenele sunt asociate celulelor sau matricei extracelulare. Distrugerea celulelor țintă se produce fie prin activarea complementului, fie prin acțiunea citolică sau fagocitară a altor celule (efectoare), care posedă receptori de membrană (FcγRIII) pentru imunoglobulinele respective ale anticorpilor. Exemple: anemia hemolitică autoimună, purpura trombocitopenică autoimună, boala Graves, sindromul Goodpasture, *pemphigus vulgaris*, *myasthenia gravis*.

Reactivitate încrucișată Reacții pseudoalergice

- reacție alergică la antigene similare sau înrudite.
- reacții cu manifestări clinice ale alergiilor (urticarie, rinită, astm, șoc anafilactic), care sunt produse prin mecanisme IgE-independente. Reacțiile pseudoalergice sunt provocate prin histamina sau alte amine biogene din alimente, AINS, opioide, substanțe de contrast.

Receptori IgE

Rinită alergică

- se află pe membrana mastocitelor și bazofilelor, au afinitate înaltă pentru porțiunea Fc a IgE (FcRI).
- totalitatea simptomelor nazale și oculare care apar ca rezultat al declanșării unei reacții inflamatorii de hipersensibilitate la aeroalergene, care s-au precipitat pe mucoasa nazală sau conjunctivă, mediată prin IgE; conform ARIA 2008: rinita alergică este o inflamație a mucoasei nazale mediată prin IgE, indusă de aeroalergene, care se manifestă clinic prin strănut, rinoree, congestie nazală și prurit nazal.

Rinită alergică permanentă	- (sinonime: perenă, nesezonieră), are debutul imprevizibil pe parcursul anului, mai frecvent este provocată de alergenele fungice, animaliere, praful de casă; manifestările oculare sunt mai puțin caracteristice.
Rinită alergică sezonieră	- (<i>sinonime</i> : polinoză, febra de fân), apare strict în perioada de polenizare a anului și adeseori se asociază cu conjunctivita alergică.
Rinoconjunctivită alergică Schnitzler, sindromul	- <i>vezi</i> conjunctivita alergică. - este caracterizat de urticarie cronică, nonpruriginoasă în asociere cu febră recurentă, durere osoasă, artralgie, artrită și gamapatiie cu imunoglobuline M monoclonale cu o concentrație sub 10 g/l. Are evoluție cronică benignă. Aproximativ 10-15% dintre pacienți dezvoltă o afecțiune limfoproliferativă, incluzând limfomul limfoplasmocitar, macroglobulinemia Waldenström sau mielomul IgM.
Sensibilizare	- dezvoltarea unui răspuns imun mediat IgE: formarea de IgE și fixarea pe mastocite/bazofile, astfel persoana devenind pregătită pentru o reacție alergică de tip I la următoarea întâlnire cu antigenul respectiv.
Sjögren, sindromul	- (sindromul <i>sicca</i>) boală sistemică autoimună caracterizată morfologic printr-o infiltrație limfoplasmocitară a glandelor secretorii cu afectare predominantă a glandelor salivare și lacrimale.
Stridor	- un sunet foarte intens și muzical, perceptibil și la distanță, produs de obstrucția căilor respiratorii superioare.
TCR specific pentru antigen	- (receptorul celulei T, TCR - <i>T cell receptor</i>) receptor de pe suprafața limfocitului T cu specificitate unică pentru antigen.
Test cutanat	- aplicarea antigenului pe piele: epicutan, prin scarificare sau intradermic.
Test epicutanat	- utilizat doar pentru depistarea alergenului în cazul dermatitei de contact; alergenul suspectat este aplicat pe piele sub un <i>patch</i> neabsorbant și se menține 48 ore.
Test prin scarificare	- realizat în limitele epidermisului, utilizat pentru a investiga alergia respiratorie sau alte reacții de tip I; se plasează pe tegumente o picătură de extract alergenec diluat standardizat, iar apoi se înțepă sau se zgârie pielea la locul picăturii.
Test intradermic	- utilizat pentru evaluarea alergiei la veninul insectelor, la medicamente, seruri; se injectează extractul steril diluat de alergen până se obține o papulă de 1-2 mm.

- Timp de înjumătățire în circulație** - timpul necesar pentru reducerea la 50% a celulelor/substanțelor din circulație.
- Toxidermie** - (toxicodermie), afecțiune inflamatorie a pielii, se dezvoltă la pătrunderea alergenului parenteral, inhalator sau per oral. Agenții cauzali principali sunt alergenele alimentare și substanțele medicamentoase. Tabloul clinic polimorf: papule eritematoase, erupții urticariene, uneori erupții buloase cu conținut lichidian transparent, care regresează prin hiperpigmentare. Termen învechit. Se preferă termeni ce definesc leziunile mai concret.
- Triptază serică** - o proteină folosită ca marker de activare mastocitară; nivelul ei corelează cu severitatea reacției anafilactice.
- Tuberculoză** - boală infectocontagioasă cu evoluție cronică, determinată de *Mycobacterium tuberculosis*, cu afectarea predilectă a plămânului; testele cutanate ("virajul tuberculinic") demonstrează răspunsul imun de tip celular (reacție de hipersensibilitate tip IV).
- Urticarie** - erupție cutanată, diseminată sau generalizată, alcătuită din papule, plăci sau placarde eritemato-edematoase intens pruriginoase, ce implică epidermul și dermul superficial, cu marginile bine delimitate, vârf plat, caracter efemer (evoluție de la ore la câteva zile).
- Urticarie colinergică** - formă a urticariei fizice, declanșată de temperaturi înalte, stress sau alimente picante; este produsă prin reacție nonimună: acetilcolina induce eliberarea mediatorilor din mastocite. Clinic: erupțiile punctiforme pruriginoase sunt înconjurate de o suprafață mare eritematoasă.
- Urticarie fizică** - formă a urticariei acute, care apare la acțiunea factorilor fizici: frig, presiune, căldură, insolație, vibrație.
- Urticarie pigmentară** - formă a mastocitozei cutanate, caracterizată prin leziuni maculo-papuloase persistente, pigmentate, ce conțin "cuiburi" de mastocite; se agravează după băi fierbinți, stress, efort fizic.
- Venule cu celule endoteliale înalte (HEV)** - venule postcapilare cu celule cuboidale endoteliale înalte, localizate în ganglionii limfatici și țesutul limfoid al tractului gastrointestinal; zone specializate ale vaselor în care limfocitele migrează din sânge în limfă.
- Waldenström, macroglobulinemia** - macroglobulinemie primară; maladie limfoproliferativă progresivă și sistemică, caracterizată prin prezența în sânge a unei imunoglobuline monoclonale de tip IgM.

Celulele proliferative (limfocite, plasmocite și limfocite plasmocitoide) infiltrază diverse țesuturi și organe (măduva osoasă, ganglionii limfatici, splina și ficatul).
- celulită eozinofilică. Maladie cu etiologie necunoscută, manifestată printr-o erupție *cellulitis-like*, moderat pruriginoasă, însoțită de edem și infiltrație eozinofilică a dermului. Deși este o maladie sporadică, au fost raportate și cazuri familiale.
- ralurile sibilante; respirație șuierătoare, auzibilă la distanță.

Well, sindromul

Wheezing

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Cecil Medicine, 23rd Edition (Eds. GOLDMAN L., AUSIELO D. *et al.*), Saunders, 2007, 3080 p.
2. Clinical medicine, 7th Edition (Eds. KUMAR P., CLARK M.), Saunders, 2009, 1360 p.
3. Imunitatea și Alergia (Ed. ONU V.), Chișinău 2007, 447 p.
4. Davidson's principles and practice of medicine, 21st Edition (Eds. COLLEDGE N., WALKER B., RALSTON S., LINGSTONE C.), 2010, 1360 p.
5. Manual of Allergy and Immunology, 4th Edition, (Eds. ADELMAN D., CASALE T., *et al.*), Lippincott Williams & Wilkins, 2002
6. Manualul Merck de diagnostic și tratament, ediția a XVII, București, 2002.
7. Essential Immunology, 12th Edition, (Eds. DELVES P., MARTIN S., *et al.*), Wiley-Blackwell, 2011, 560 p.
8. Diagnostic și tratament în practica medicală, (Eds. TIERNEY L., MCPHEE S., PAPADAKIS M.), București 2001
9. Farmacologie, ediția a III, (Ed. STROESCU V.), București 1999
10. Patterson's Allergic Diseases, 6th Edition, (Eds. PATTERSON R., GREENBER P., *et al.*), Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 2002
11. Immunology at a Glance, 9th Edition (Eds. PLAYFAIR J., CHAIN B.), Blackwell Publishing, 2009, 112 p.
12. Harrison's Manual of Medicine: 16th Edition, (Eds. KASPER D., BRAUNWALD E., FAUCI A., *et al.*), McGraw-Hill Companies, 2005, 2783 p.
13. Pneumologie (Eds. BOTNARU V., *et al.*), Chișinău, 2009, 732 p.
14. Immunology, a Short Course, 4th Edition (Eds. BENJAMINI E., COICO R., *et al.*), 2000, 500 p.
15. Аллергические заболевания, (Пыцкий В. И.), Москва 1999
16. Аллергология. Клинические рекомендации / Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. 2006 - 240 с.
17. European Academy of Allergy and Clinical Immunology, <http://infoallergy.com>
18. American Academy of Allergy Asthma and Immunology, <http://www.aaaai.org>
19. World Allergy Organization, <http://www.worldallergy.org>
20. Asthma and Allergy Foundation of America, <http://aafa.org>
21. EAACI/GA²LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria, Allergy 2006: 61: 316–320
22. EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria, Allergy 2009: 64: 1427-1443

PLANȘE COLOR

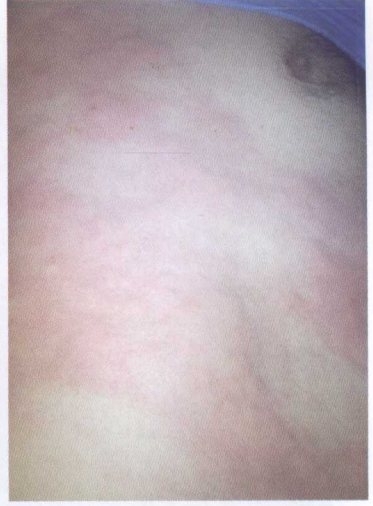
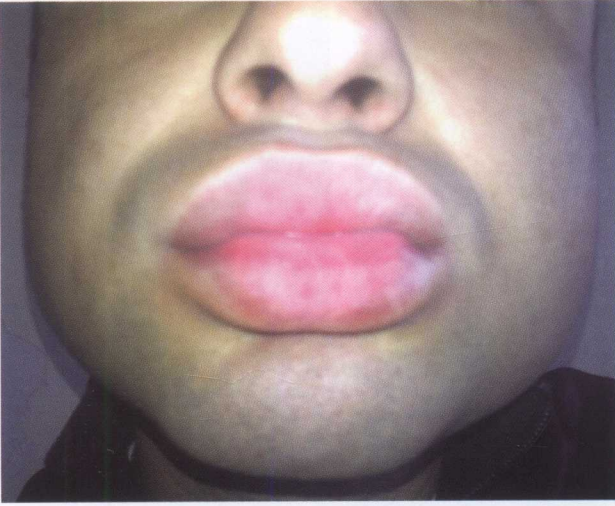


Fig. I

A. Edem Quinke la un bărbat de 30 ani. (Imagine efectuată de către pacient utilizând telefonul mobil).

Edem la nivelul buzei superioare și inferioare, edem al feței.

B. Urticarie acută la același bărbat.

Se observă multiple leziuni urticariene, maculo-papuloase, intens pruriginoase, de dimensiuni 1-5 cm, proeminente, cu tendință de confluență, localizate pe torace, abdomen, membre superioare și inferioare.



Fig. II

Dermografism (urticarie mecanică).

Se obține prin excitare mecanică liniară.



Fig. III

Urticarie acută.

Leziuni urticariene, unele în plăci și de aspect circinat, completate de cele eritemato-papulose.



Fig. IV

Alergie medicamentoasă la co-trimoxazol.

Erupție morbiliformă, maculo-papuloasă, generalizată, având tendință de confluere în plăci și eritrodermizare.



Fig. V

Alergie medicamentoasă la cefazolină la un bărbat de 52 ani.

Multiple leziuni eritemato-papuloase de dimensiuni < 1 cm, pruriginoase, diseminate pe torace, abdomen, membre (vizibile mai bine pe fragmentul amplificat), care confluează în plăci și placarde.



Fig. VI

Reacție medicamentoasă fixă la ibuprofen.

Leziune circulară cu centrul mai închis, prezentând sechela unei bule, iar periferia erupției cu un halou eritemato-papulos; reapare în același loc la expunere repetată.



Fig. VII

Reacție medicamentoasă fixă.

Leziune eritematoasă cu margini neclare cu tendințe discromice - hiperpigmentație la periferie și hipopigmentație în centrul erupției.



Fig. VIII

Eritem polimorf.

Leziuni eritemato-papulo-veziculoase dispuse în cocardă (tras la țintă).



Fig. IX

Sindromul Stevens-Johnson.

Leziuni veziculo-buloase pe fundal eritemato-papulos, cruste sero-hemoragice, atingeri pluriorganice (cavitatea bucală, mucoasa nazală, conjunctiva și regiunea periorbitală).



Fig. X

Necroliză epidermică toxică.

Pielea se prezintă cu niște macule violacee extinse cu contur neregulat care în timp au confluat, sensibile la atingere. Bulele de dimensiuni variate umplute cu lichid, au apărut la câteva zile de la debutul bolii, conferind pielii aspectul tipic de "opărit".



Fig. XI

Alergie alimentară la arahide.

Urticarie acută cu urtice și plăci urticariene, maculo-papuloase de variate dimensiuni cu tendință de grupare și confluere.



Fig. XII

Dermatita herpetiformă (dermatita Dühring-Brocq).

Leziuni polimorfe eritemato-papuloase, veziculo-buloase și, eventual, urticariene, pe trunchi și extremități, având tendință de grupare herpetiformă.



Fig. XIII

Urticarie pigmentară (mastocitoză cutanată).

Leziuni maculo-papuloase având o tentă hiperpigmentată, care la excitare (semnul Unna-Darier) devin roșii și elevate.



Fig. XIV

Dermatită atopică la adult.

Aspect de neurodermită difuză cu leziuni eritemato-papuloase, lichenificare, excoriații, xeroză cutanată, dermografism alb.



Fig. XV

Dermatită atopică a sugarului și copilului mic.

Leziuni eritemato-papulo-scuamoase și veziculo-crustoase cu afectarea feței, trunchiului și părților de extensie a extremităților; dermatita mâinilor; semnul Dennie-Morgan pozitiv (pliu suplimentar la pleoapa inferioară).



Fig. XVI

Dermatită atopică a sugarului.

Eczemă infantilă pe față: pattern periorificial, leziuni eritemato-papulo-veziculoase, eroziuni, crustificare și descuamare, cheilită angulară, semnul Dennie-Morgan pozitiv.



Fig. XVII

Eczemă numulară.

Leziuni rotund-ovalare pe extremități, prezentând focare bine delimitate, cu veziculație și crustificare pe un fundal eritemato-papulos.



Fig. XVIII

Eczemă dishidrozică suprainfectată a mâinilor la un pacient cu dermatită atopică.

Leziuni exudative, veziculo-buloase, cu semne de pustulizare și formarea crustelor sero-purulente.



Fig. XIX

Dermatită de contact iritativă (după crioterapia verucelor).
Bule cu conținut hemoragic având un halou eritematos inflamator.



Fig. XX

Dermatită de contact alergică la polifenilendiamină (vopsea neagră): leziuni eritemato-papuloase în zona de contact cu tendință de diseminare.



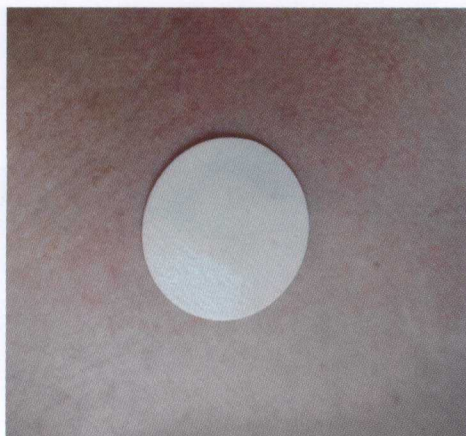
Fig. XXI

Dermatită de contact alergică la unguent polimixină/neomicină.
Leziuni eczematoase acute cu veziculație și zemuire pe un fundal eritemato-papulos și edem facial.



Fig. XXII

Test cutanat la alergeni prin înțepătură (prick test)



A



B

Fig. XXIII

Dermatită de contact provocată de administrarea transdermală a clonidinei (*patch* cu clonidină).

A - *patch*-ul cu clonidină aplicat pe piele.
B - erupție cutanată eritematoasă, pruriginoasă, cu un halou eritematos în jur, limitată la zona de contact cu *patch*-ul cu clonidină, ce-i respectă fidel forma.
C - leziuni fotografiate într-o altă zi.



C



A



B

Fig. XXIV

Urticarie acută.

A - Leziuni urticariene, de aspect circinat.

B - Aceleași leziuni cu aspect circinat pe torace, pe abdomen pe alocuri erupții maculo-papuloase, de dimensiuni 1-5 cm, proeminente, cu tendință de confluență.

NOȚIUNI DERMATOLOGICE

Leziune	Definiție	Exemple
Abces	Acumulare de puroi în derm sau hipoderm	Abces perianal; infecție cu <i>Staphylococcus aureus</i>
Anular	Inelar	Granulom inelar; <i>tinea corporis</i>
Atrofie	Suprafață cutanată subdenivelată, cauzată de subțierea epidermului și/ sau a dermului și/ sau a hipodermului	Sclerodermie (morfea); necrobioză lipoidică; aplicare de durată a corticosteroidilor topici
Bulă	Leziune primară, exudativă, reprezentând o elevație cavitară, circumscrisă, având un conținut fluid și dimensiuni mai mari de 0.5 cm	Pemfigus vulgar; pemfigoid bulos; impetigo bulos
Carbuncul	Noduli inflamatori sau abcese interesând numeroși foliculi piloși adiacenți	Stafilodermie profundă; hidrosadenită supurativă
Cicatrice	Leziune secundară, care urmează una dermală/hipodermală vindecată prin proliferarea colagenului sau a țesutului conjunctiv de neoformație	Cicatrice hipertrofică; keloid; cicatrice postacneică
Cocardă, leziune în (tras la țintă)	Aspect trizonal al erupției: centrul mai închis, eventual având o veziculă/bulă; mijlocul mai pal, eventual papulos; periferia prezintă, de obicei, un halou (chenar) eritematos	Eritem polimorf
Comedon	Folicul pilosebaceu înfundat, conținând ser și keratină: închis (alb); deschis (negru)	Acnee
Corn keratinic	Formațiune elevată, aspră, neregulată cauzată de acumulare de keratină	Corn cutanat; keratoză actinică; carcinom spinocelular; verucă
Crustă	Leziune secundară, reprezentând ser, puroi sau sânge în formă uscată (de obicei, precedată de veziculă, bulă sau pustulă)	Eczema; <i>herpes simplex</i> , zona zoster, impetigo
Chist	Nodul conținând fluid, celule sau keratină	Chist epidermoid, chist pilar
Echimoză (vânătaie)	O arie mare confluentă de purpuri	Postoperator sau posttraumatic
Eroziune	Leziune secundară reprezentând o pierdere parțială de epiderm; se vindecă fără cicatrizare	Eczema, pemfigus vulgar, impetigo

Leziune	Definiție	Exemple
Eritem	Maculă roșie care palidează la presiune, cu dimensiune depășind 1 cm în diametru	Dermatită de contact alergică; dermatită actinică; erizipel; eritrodermie
Excoriație	Leziune secundară reprezentând o abraziune superficială cauzată de grataj (scărpinat); eroziune sau crustă liniară sau linear-punctiformă	Dermatită atopică; scabie
Exudat	Ser, sânge sau puroi acumulat pe suprafața pielii	Eczemă acută; ulcer venos
Fisură	Leziune secundară reprezentând o dehiscentă (crăpătură) liniară a epidermului, eventual și a dermului, triunghiulară în plan frontal, fără fund	<i>Tinea pedis</i> ; cheilită angulară
Foliculită	Pustulă interesând foliculul pilos	Stafilodermie
Furuncul	O formă profundă necrotizantă de foliculită, interesând și pielea adiacentă	Stafilodermie profundă
Lichenificare	Leziune secundară reprezentând o arie limitată de piele îngroșată, cu accentuarea desenului cutanat, cauzată de fricție sau grataj prelungit	Dermatită atopică; neurodermită
Liniar	În linie dreaptă, rectiliniu	Dermatită alergică de contact; fenomenul Koebner în psoriazis sau lichen plan; excoriație
Livedo	Pete vasculare în cuiburi egale sau inegale, cu aspect reticulat	<i>Erythema ab igne</i> ; <i>cutis marmorata</i> ; <i>livedo reticularis</i> ; crioglobulinopatii
Maculă	Leziune primară reprezentând o modificare a colorației pielii, de variate dimensiuni și forme, fără schimbări de relief sau consistență	<i>Tinea</i> , pitiriazis versicolor; dermatite; vitiligo; lentigo; reacții cutanate la medicamente
Nodozitate/tubercul	Leziune primară infiltrativă, care reprezintă o formațiune primitivă nodulară, constituită de un infiltrat celular masiv dermo-hipodermic caracteristic, asociat cu fenomene de vasculită	Goma sifilitică; lupus vulgar; scrofuloderma; eritem nodos; keratoacantom; prurigo nodular
Papulă	Leziune primară, infiltrativă, proeminentă, având dimensiuni variate, cu sediul în epiderm și/sau derm	Psoriazis; lichen plan; carcinom bazocelular; <i>molluscum contagiosum</i> ; acnee; rozacee
Placă și placard	Papule și/sau macule în formațiune confluentă de dimensiune mare	Psoriazis; angioedem

Leziune	Definiție	Exemple
Peteșii	Macule hemoragice mici, < 5 mm, punctiforme, nu dispar la vitropresiune	Capilarite; meningococcemie
Purpura	Macule hemoragice cu dimensiuni > 5 mm, nu dispar la vitropresiune	Purpura Henoch-Schönlein; reacții cutanate la medicamente
Pustula	Leziune primară, exudativă, elevată, reprezentând o formațiune cavitară cu conținut purulent	Acnee; piodermite; rozacee; psoriazis pustulos
Reticulat	Aspect în formă de rețea	Lichen plan
Scuamă	Leziune secundară, care reprezintă o îngroșare a stratului cornos (hiperkeratoză), proliferativă sau de retenție, manifestată prin detașări vizibile ale materialului cornos	Psoriazis; ihtioză; dermatită seboreică; <i>tinea capitis, cruris</i> sau <i>corporis</i>
Șanț acarian	Canale intraepidermice liniare elevate, eventual S-forme	Scabie
Scleroză cutanată	Indurația (întărirea) pielii	Sclerodermie circumscrisă (morfea)
Serpiginos	Aspect de leziuni care se vindecă pe o porțiune, în timp ce progresează în alte porțiuni, chiar opuse, descriind șerpui	<i>Larva migrans</i> cutanată; elastoză perforantă serpiginoasă; tuberculi/gome sifilitice
Telangiectazie	Vase superficiale mici dilatate (paretice)	Rozacee; lupus eritematos; reacție medicamentoasă provocată de corticosteroizi topici
Ulcer	Pierdere de țesut transepidermală, interesând dermul, eventual și hipodermul; se vindecă cu formarea cicatricei	Escară; ulcer de stază; <i>pyoderma gangrenosum</i>
Umbilicat	Aspect al leziunii, eventual papuloase sau veziculoase, cu depresiune în centru	<i>Molluscum contagiosum</i> ; <i>herpes simplex</i> ; zona zoster; varicela
Veziculă	Leziune primară, exudativă, circumscrisă, ușor elevată, având un conținut fluid, de obicei, seros, cu dimensiuni sub 0.5 cm	Eczemă dishidrozică; <i>tinea pedis</i> dishidrozică; <i>herpes simplex</i> ; zona zoster
Verucos/vegetant/papilomatos	Aspect în excrescențe digitate pe suprafața leziunii	Adenom sebaceu; keratoză seboreică (senilă); pemfigus vegetant; verucă
Urtică	Leziune primară, exudativă, necavitară, tranzitorie (caracter efemer), care reprezintă un edem circumscris al dermului superficial (urtică) sau și a celui profund (angioedem, urtică gigantă)	Urticarie; angioedem; urticarie pigmentoasă (mastocitoză cutanată); dermografism

MĂSURI DE EVITARE A ALERGENELOR

Etapă esențială pentru obținerea unui rezultat pozitiv în tratamentul bolilor alergice, asociat cu tratamentul farmacologic și imunologic.

Succesul tratamentului este condiționat de o determinare corectă a alergenelor cauzale, iar eșecul terapeutic poate fi dat de insuficiența măsurilor de control ambiental.

Poate fi necesară modificarea dietei, a ocupației sau a locuinței, întreruperea administrării unor medicamente sau renunțarea la un animal de casă.

Polenurile

Alergenele aerogene pot parcurge distanțe foarte mari, dar concentrațiile cele mai mari sunt în vecinătatea sursei de polen și dimineața devreme (se recomandă evitarea plimbărilor dimineața), dar depind și de temperatura atmosferică și de viteza vântului.

Evitarea deschiderii ferestrelor în perioadele când polenul este prezent în cantități mari în aerul atmosferic. De menționat că aparatele de aer condiționat și ventilatoarele pot favoriza pătrunderea alergenelor aerogene în încăperi.

Evitarea uscării rufelor afară; polenul se poate depune pe haine - după petrecerea unui timp îndelungat afară, se recomandă schimbarea hainelor și spălarea lor; un duș seara înainte de culcare cu spălarea completă a părului este recomandabil pentru îndepărtarea particulelor de polen.

Pentru îndepărtarea particulelor de polen din nas se recomandă curățarea/spălarea narinelor cu soluție salină caldă sau cu soluții cu apă de mare.

Munca în bucătărie și în curte presupune contactul cu o serie de potențiali alergeni de praf, păr de animale, polen, mucegai de frunze, iar utilizarea echipamentului de protecție (mască, mănuși) ar fi util în prevenția declanșării unei reacții alergice. Acestea nu trebuie să conțină latex (poate provoca la rândul lui reacții alergice).

Pentru ameliorarea calității aerului pot fi utilizate filtrele HEPA (*High Efficiency Particulate Air*), filtre de foarte înaltă eficiență, alcătuit dintr-o perdea foarte deasă din fibre de sticlă de dimensiuni diferite, hidrofugă, tratată cu fungicid și cu bactericid, nu conține celuloză. Când aerul este împins cu putere prin această plasă, cele mai multe particule solide rămân imobilizate în obstacolele pe care le întâlnesc. Astfel sunt reținute până la 99.97% din particulele de peste 0,3 microni. Sunt utilizate pentru filtrarea (reținerea) particulelor extrem de fine aflate în aer. Filtrele HEPA sunt eficiente în cazul când alergenele provin din părul de animale sau polen, dar nu și în cazul acarienilor.

Descuamațiile de animale

Cea mai eficientă este evitarea prezenței animalelor în locuință.

Nu există animal de companie care să nu declanșeze reacții alergice; astfel prevenirea alergiilor presupune expunerea minimă la părul animalului de casă.

Nu este cert că spălarea sau alte modalități de curățare a blăni ar reduce alergizarea.

Praful de casă și pulberile de acarieni

În medie, oamenii își petrec o treime din viață în dormitor. Aici sunt cei mai mulți acarieni. De aceea, măsurile de eliminare trebuie concentrate asupra acestuia.

Evitarea saltelelor și pernelor cu lână și pene (preferații acarienilor), se vor prefera cele sintetice. Acoperirea lor cu huse speciale care sunt ușor de spălat.

Se evită covoarele în dormitor sau alt mobilier suplimentar (adevărate rezervoare de praf). Curățarea cu aburi ajută la înlăturarea prafului din covoare și alt mobilier din locuință. Pardoseala să fie de lemn sau acoperită cu linoleum - este mai ușor de curățat.

Praful trebuie șters frecvent. Curățare umedă a suprafețelor dure, inclusiv ramele din jurul tablourilor, ale oglinzilor și ale ferestrelor.

Este preferabil ca persoana alergică să nu fie acasă când se face curat.

Majoritatea alergenelor, care se găsesc în praf, mucegai, pesticide, pot intra în casă de pe pantofi, de aceea un covor de cauciuc (care poate fi curățat cu ușurință) instalat la intrarea în locuință este util.

Menținerea umidității scăzute ajută la controlarea acarienilor de praf, care prosperă în aer cald și umiditate; pentru prevenirea iritării mucoasei nazale, trebuie menținut un echilibru prin menținerea umidității între 30-50%.

Aspirarea frecventă ar putea fi de ajutor, dar obligatoriu cu aspirator cu filtru HEPA, cu sac dublu sau, de preferat cu filtru cu apă; acestea închid praful și alergenele, pe când aspiratoarele standard eliberează praful în aer.

Jucăriile din pluș acumulează praful, ele trebuie să fie lavabile. Se recomandă spălarea cel puțin o dată pe săptămână (în mașina de spălat, apă caldă, temperatura maximă recomandată) sau se introduc săptămânal în congelator pentru 24 ore (acarienii se distrug la -18°C).

Jucăriile trebuie depozitate pe rafturi sau în coșuri, dar nu pe pat.

Cărțile și bibelourile sunt colectoare de praf, sunt preferate vitrinele în locul rafturilor.

Acaricidele nu s-au dovedit a fi utile clinic.

Sporii de mucegai

În anotimpurile umede în afara locuințelor sporii de mucegai sunt inevitabili. Se evită lucrarea pământului și gradinăritul, în sol fiind un nivel crescut de spori. Salubritatea locuințelor, menținerea în bună funcționare a țevilor și evitarea umidității crescute.

Mucegaiul crește în interiorul locuințelor, în covoare, în colțuri întunecoase, în locurile cu igrasie și în pivniță, subsoluri, garaje, mai ales în lunile de iarnă.

Eficientă ar fi menținerea curățeniei, dezinfecția cu un produs de combatere a mucegaiului, care conține 5% clor, peroxid de hidrogen sau oțet, verificarea scurgerilor pentru depistarea locurilor cu umezeală.

Înțepături de insecte

Pacienții cu hipersensibilitate nu trebuie să umble desculți în afara locuinței. Anumite specii de viespi își așează cuiburile în pământ.

Evitarea prânzurilor în aer liber.

Medicamentele

Se va evita administrarea medicamentelor incriminate, cât și a celor care provoacă reacții încrucișate.

Uneori pacienții cu sensibilizare la penicilină pot reacționa la penicilina din produsele lactate sau la antibioticele din carne.

Alimentele

Majoritatea pacienților cu alergii alimentare cert demonstrată sunt alergici la unul, sau la un număr mic de alimente.

Eficientă este evitarea alimentelor incriminate. Pacientul trebuie instruit să citească atent etichetele alimentelor, să recunoască și alte denumiri de prezentare a unor alimente (de ex., laptele poate fi întâlnit și sub denumirea de "cazeinat", ouăle ca "albumină", grâul ca "gluten" și arahidele ca „proteine vegetale hidrolizate”).

Reacția anafilactică la arahide se poate manifesta chiar la o cantitate foarte mică, astfel pacientul trebuie să fie foarte atent la compoziția alimentelor. Chestionarea asupra mâncărilor atunci când se face comanda în restaurant sau la cantina școlară.

Se va evita consumul de ceaiuri sau infuzii de plante în cazul alergiilor, acestea pot agrava simptomele.

Este recomandabil ca toți sugarii, în special cei care au o istorie familială de alergii, să fie alăptați în primul an de viață sau chiar mai mult, iar dacă mama nu poate alăpta, trebuie încercată o formulă hidrolizată de lapte. Proteina lactată din formulele hidrolizate este modificată în scopul prevenirii alergiilor. Produsele lactate trebuie evitate până la un an, ouăle până la 2 ani, iar arahidele, nucile și peștele - până la 3 ani. Mamele care alăptează ar trebui să elimine din dietă arahidele, migdalele și alunele.

Pacienții, care au în antecedente o reacție alergică cu pericol vital, trebuie să poarte permanent un dispozitiv care injectează epinefrina (EpiPen). Să poarte la ei un semn de identificare și de evidență a bolii, în care se indică faptul că pacientul poate să sufere un episod de anafilaxie.

Alergia de contact

Este recomandată evitarea (dacă este posibil) contactului cu produsul respectiv sau purtarea mănușilor și a echipamentului special de protecție.