
Curs concis de ALERGOLOGIE

**Dr. Dumitru Moldovan
Dr. János-Róbert Vass**

**UMF Târgu-Mureș - Clinica Medicală 3 -
Alergologie**

Prefață

Prima condiție a unui curs universitar este de a-și menține studenții în stare de veghe.

Chevalier Jackson (1865-1958)

Explozia demografică și tehnică a impus în acest secol separarea în discipline componente a ceea ce denumim generic medicină internă. Majoritatea acestora au ca obiect câte un sistem/aparat, ca de exemplu cardiologia, gastro-enterologia, pulmonologia, nefrologia, etc. Altele, care tratează afecțiuni multisistemice, s-au impus prin necesitatea de abordare interdisciplinară. Exemplul clasic este cel al disciplinei de boli infecțioase bazată pe etiologie. O evoluție similară au avut-o disciplinele de endocrinologie, boli profesionale, și mai recent ale mediului, terapia intensivă.

Alergologia și imunologia clinică fac parte din această ultimă familie și au avut o evoluție spectaculară prin creșterea morbidității și mortalității, dar mai ales prin progresele recente din cercetarea imunologică.

Alergologia, cândva un subiect confuz pentru clinician și cercetător, s-a transformat într-o ramură medicală respectată, în care imunologia, fiziologia și farmacologia se interpătrund într-o manieră unică.

Considerate ca boli moderne, bolile alergice au un impact social în creștere. De exemplu, în SUA, 1 din 9 consultații de medicină generală este cu probleme alergologice, iar astmul costă economia americană peste 10 miliarde dolari pe an.

Acest curs se adresează celor dornici să se inițieze în această nouă specialitate, în primul rând studenților, dar și medicilor de practică generală, rezidenților de medicină internă, pediatrie, pneumo-ftiziologie, dermatologie, boli profesionale, ORL și oftalmologie.

Concepția noastră a fost de a selecționa informațiile recente care permit privirea de ansamblu, dar oferă și detalii operative pentru practica curentă. Referințele bibliografice sunt adresate celor care doresc să continue.

Eforturile noastre sunt dedicate celor care ne onorează cu prezența la cursurile facultative devenite regulate din anul 1995. Nu în ultimul rând mulțumiri dr. Béla Pálffy, al cărui entuziasm continuă să ne inspire.

Așteptăm remarcile și sugestiile Dumneavoastră.

Octombrie 1997

**Dumitru Moldovan
János-Róbert Vass**

Cuprins

- 1. Bazele celulare și moleculare ale alergiei 7**
- 2. Alergia: o problemă în creștere 13**
- 3. Alergenele 16**
- 4. Testarea cutanată 19**
- 5. Testele in vitro 21**
- 6. Imunoterapia specifică 23**
- 7. Rinitele 26**
- 8. Astmul 31**
- 9. Conjunctivitele alergice 42**
- 10. Anafilaxia 44**
- 11. Urticaria și angioedemul 47**
- 12. Alergiile la veninul de albină și viespe 51**
- 13. Alergia la medicamente 53**
- 14. Alergia alimentară 57**
- 15. Dermatita atopică 61**
- 16. Dermatita de contact 63**
- 17. Pneumonita de hipersensibilizare 65**
- 18. Aspergiloza bronhopulmonară alergică 67**

1. Bazele celulare și moleculare ale alergiei

Sistemul imun

Self și nonself. Sistemul imun, format din limfocite și anticorpi, are abilitatea unică și scop principal de a distinge între *self* și *non-self*, adică între macromoleculele produse de genele proprii ale individului și cele diferite de acestea.

Specificitate. O macromoleculă pătrunsă în organism acționează ca antigen și stimulează sistemul imun exclusiv împotriva acesteia sau a unei părți numite epitop.

Limfocitele B și T. Limfocitele care nu au venit în contact cu antigenele lor sunt numite naive. În cazul stimulării antigenice, limfocitele B naive se transformă în plasmocite care sintetizează anticorpi. Acest *răspuns imun* se numește *umoral*. Stimularea antigenică a limfocitelor T le induce diferențierea în celule T activate, care secretă o serie de proteine biologice active: *citokinele*. Acesta poartă denumirea de *răspuns imun mediat-celular*.

Prototipul răspunsului imun umoral este polinoza, iar a celui celular reacția la tuberculină.

Limfocitele T helper și T citotoxice. *Limfocitele T helper* și proteinele lor de semnal, citokinele, controlează întregul răspuns imun. Acestea joacă un rol important în sinteza IgE și în recrutarea și activarea celulelor inflamatorii din reacția alergică IgE-mediată. *Limfocitele T citotoxice* sau efectoare distrug celulele care conțin antigenul prin contact direct și eliberarea de citokine.

Protecția imunologică și boala imunologică. Termenul de *hipersensibilitate* indică un răspuns specific amplificat anormal, dependent de reacția dintre antigen și anticorp sau limfocitele sensibilizate. Pentru practica clinică este important a face distincție între *protecția imunologică* (împotriva infecției) și *boala imunologică* (alergie și boli autoimune).

Definiția alergiei. Termenul de *alergie* este folosit în cazul în care antigenul, care nu este nociv în sine, cauzează un răspuns și reacție imună care duce la apariția simptomelor și a bolii numai într-o proporție redusă a indivizilor predispuși. În acest curs este tratată în special *alergia IgE-mediată*. Antigenul care induce un răspuns IgE se numește *alergen*.

Tipurile I-IV ale reacțiilor de hipersensibilitate

Stimularea antigenică a sistemului imun duce la un răspuns imun integrat cu implicarea atât a limfocitelor cât și a anticorpilor. Deși clasificarea Gell și Coombs este depășită, împărțirea reacțiilor de hipersensibilitate în patru tipuri este încă utilă din motive didactice.

Tipul I sau reacția IgE-mediată. Când alergenul se cuplează cu IgE fixat pe suprafața mastocitului și bazofilului, acestea se degranulează și eliberează histamină și alți *mediatori chimici*. Simptomele apar în câteva minute, de aceea tipul I de reacție este denumită și *imediată*. Reacția imediată este urmată de inflamația eozinofilică, cauzată de secreția de citokine de către limfocitele T și mastocite. Rinita alergică este un exemplu de boală de tip I.

Tipul II sau reacția citotoxică are loc între antigenul fixat de celule și anticorpii circulanți de tip IgG și IgM. Reacțiile transfuzionale, anemia hemolitică indusă-medicamentos sunt exemple de reacție de tip II.

Tipul III sau boala complexelor imune are loc între antigenul circulant și anticorpi de tip IgG. Se mai numește fenomen Arthus. Exemple clasice sunt boala serului și vasculitele imune.

Tipul IV sau reacția mediată-celular. Limfocitele T activate reacționează cu celulele ce conțin antigenul și induce tipul clasic de *hipersensibilizare întârziată* în care simptomele apar la 24-48 ore după expunere la antigen. Reacția de tip tardiv apare ca o consecință a unei infecții microbiene persistente, un exemplu cunoscut al acestui tip fiind reacția la tuberculină Mantoux. Un alt exemplu este eczema alergică de contact.

Celulele prezentatoare de antigen

Limfocitul T nu poate recunoaște antigenul în soluție. Are nevoie să fie prezentat de o celulă prezentatoare de antigen (CPA) ca de exemplu macrofagele, celulele dendritice și celulele Langerhans. La nivelul pielii și căilor respiratorii cele mai importante sunt celulele Langerhans. Acestea captează antigenul, scindează molecula proteică în fragmente peptidice mici ce pot fi recunoscute de limfocitele T. Activarea limfocitelor T are loc în nodulii limfatici regionali.

Receptorii celulari

Prima treaptă în răspunsul imun o reprezintă prelucrarea antigenului de către CPA. Treapta următoare, care este fie stimularea limfocitelor T fie formarea de anticorpi, necesită recunoașterea specifică a antigenului. Aceasta este realizată de receptorii celulari, molecule proteice ale membranei celulare prin care celula comunică cu exteriorul. Receptorul celular prezintă specificitate pentru o altă moleculă proteică numită de *cuplare*.

Receptorii celulari sunt necesari pentru ca limfocitele să recunoască specific antigenele. Receptorul de suprafață al limfocitelor T care recunoaște antigenul este numit *receptor antigenic limfocitar T*, iar cel de pe suprafața limfocitelor B este o imunoglobulină de membrană.

Markerii CD. Fiecărui receptor celular i s-a atribuit un număr CD, care este utilizat și pentru identificarea diferitelor tipuri celulare. De exemplu, limfocitele T sunt numite CD3+ fiindcă au receptori CD3. Limfocitele B sunt numite CD20+, limfocitele citotoxice CD8+. Limfocitele CD4+ sunt cel mai bine cunoscute fiindcă markerul CD4 este din nefericire receptor și pentru infecția cu HIV.

Citokinele

Citokinele sunt molecule de proteine solubile produse de o celulă care modifică comportamentul sau proprietățile unei alte celule.

Terminologie. Unele citokine mai sunt denumite *inter-leukine* (de la IL-1 la IL-7), altele *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF), *interferoni* (IFN) și *factorul de necroză tumorală* (TNF).

Rolul în comunicarea intercelulară. Într-un sistem imun funcțional celulele trebuie să-și coordoneze activitatea similar cu sistemul nervos. Această coordonare este efectuată de citokine, care acționează ca *proteine-semnal*.

O serie de citokine acționează în colaborare, formând o *rețea de citokine*, indispensabilă derulării răspunsului imun și inflamației. Fiecare citokină este un `cuvânt` în `propoziția` instrucțiunilor transmise de la o celulă la alta. Citokinele au un rol crucial în mecanismele de bază ale bolilor alergice.

Efecte. Citokinele acționează ca factori hematopoetici de creștere și factori chemotactici (chemokine). Au rol regulator al răspunsului imun, efecte proinflamatorii și citotoxice.

Unele citokine sunt deosebit de importante în alergie. *IL-3* stimulează creșterea

precursorilor eozinofilelor, bazofilelor și mastocitelor. *IL-4* acționează asupra limfocitelor B inducând așa-numita comutare izotipică IgE și sinteza de IgE. *IL-5* este un factor de creștere și diferențiere pentru eozinofile, cărora le prelungește durata de viață. *IL-5* este, cel puțin în parte, responsabilă de eozinofilia din bolile alergice.

Celulele generatoare de citokine. Citokinele importante în bolile alergice sunt produse de limfocitele T (subclasa Th2), mastocite, eozinofile, celule epiteliale, dar și de alte tipuri de celule.

Limfocitele Th1 și Th2

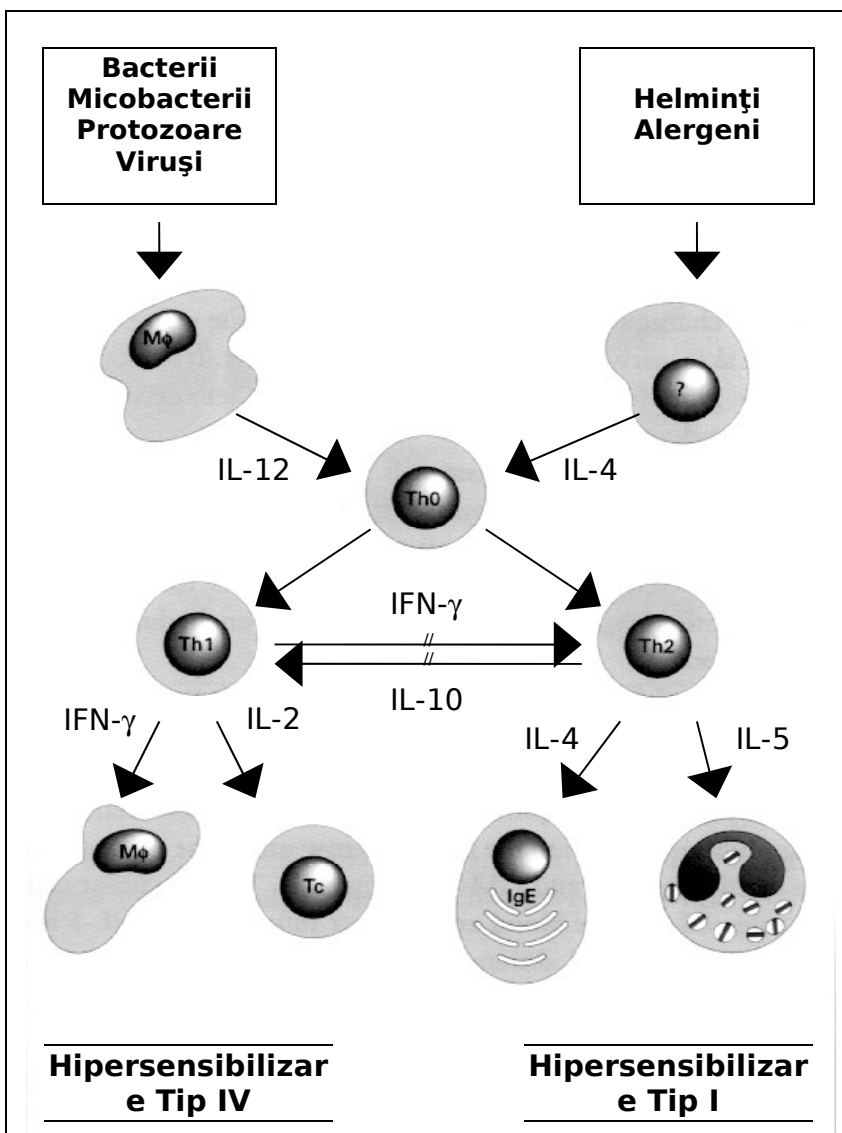
Limfocitele Th1 și Th2 au profile citokinice diferite. Limfocitele Th1 sunt stimulate preferențial de antigeni microbieni, iar limfocitele Th2 de alergene (și paraziți). *Limfocitele Th1* produc *IL-2* și *IFN-γ*. *Limfocitele Th2* produc *IL-4*, *IL-5* (*IL-10* și *IL-13*), iar amândouă *IL-3* și *GM-SCF*.

În timp ce profilul citokinic al limfocitelor Th1 duce predominant la hipersensibilitate de tip întârziat și la sinteza IgG, citokinele Th2 induc sinteza IgE și hipereozinofilia. Este important de notat că, prin eliberarea citokinelor, cele două sisteme sunt reciproc supresive (figura 1.1)

IgE

IgE este produsă de limfocitele B și plasmocitele din căile respiratorii, tractul gastro-intestinal și nodulii limfatici regionali. Concentrația lor este foarte mică, sub 0.0001% din imunoglobulinele circulante.

Formarea inițială a IgE depinde de semnalele de la limfocitele Th2 și *IL-4*. Deoarece *IFN-γ*, produs de limfocitele Th1, poate antagoniza acest proces, raportul dintre limfocitele Th2 și Th1 activate este factorul decisiv în reglarea IgE.



Receptorii de IgE

Injectarea IgE poate sensibiliza pielea la alergen pentru perioade mai lungi. Această capacitate de sensibilizare cutanată este datorată faptului că IgE se leagă de mastocite și bazofile, care au receptori cu afinitate ridicată pentru IgE ($Fc\epsilon R1$). Receptorii cu afinitate scăzută ($Fc\epsilon R2$) sunt prezenți pe suprafața altor celule (limfocite T, eozinofile, CPA), dar rolul lor în reacția alergică este incert.

Secvența exactă a aminoacizilor IgE și a receptorilor este cunoscută.

Figura 1.1

Mastocitele și bazofilele

Aceste celule intră primele în reacția alergică mediată de IgE având receptori cu afinitate ridicată pentru IgE și fiind capabile de a sintetiza și elibera histamină și alți mediatori. Rolul lor este foarte important în declanșarea simptomelor rinitei alergice și urticariei, dar în astm și dermatita atopică rolul lor pare să fie mai puțin semnificativ.

Caracteristici celulare. *Mastocitul* este o celulă tisulară, localizată preponderent la nivelul pielii, căilor respiratorii și tractului gastro-intestinal. Caracteristica lor principală este densitatea mare de *granule* care conțin histamină, leucotriene și prostaglandine.

Sunt două tipuri de mastocite: din țesutul conjunctiv (Mctc, care conțin triptază și chimază) și din mucoase (Mct, care conțin numai triptază).

Bazofilul acționează ca un `mastocit circulant`, care mediază reacțiile alergice sistemice.

Hematopoeza. Precursorii mastocitelor și bazofilelor sunt formate în măduva osoasă sub influența citokinelor IL-3 și GM-CSF. Precursorii celulari sunt eliberați în circulația sanguină și migrează în țesuturi. IL-5 este un factor de creștere și diferențiere specific pentru bazofile (și eozinofile).

Degranularia. *Alergenele* cauzează activarea și degranularia celulelor prin interacțiunea cu IgE, fixat de receptorii FcεR1. Degranularia și eliberarea mediatorilor se poate produce și prin factori non-imunologici. Mai importanți sunt: traumă mecanică și termică, veninuri, activarea cascadei complementului, unele citokine, medicamente și substanțe bioactive (plasma-expanderi, miorelaxante, morfina, substanțe iodate de contrast, codeina).

Degranularia mastocitară are loc nu numai în afecțiuni alergice, dar și în astmul și rinita non-alergice, polipoza nazală și urticarie. Mecanismului principal de declanșare este necunoscut.

Mediatorii chimici

Mediatorii eliberați din mastocite și bazofile sunt fie preformați și stocați în *granule* (histamina), fie sintetizați din *lipidele membranei celulare*. Fiecare mediator are multiple efecte tisulare. Rolul exact al fiecăruia în fiziopatologia bolilor alergice nu este încă clar.

Histamina stimulează terminațiile nervoase, contractă musculatura netedă și crește permeabilitatea vasculară. La *piele* induce reacția clasică papulă-eritem. La nivelul *nasului* cauzează prurit, rinoree și blocaj nazal. Inhalarea *bronșică* a histaminei duce la bronhospasm. În *șocul anafilactic* nivelul plasmatic este ridicat. Toate aceste efecte sunt mediate de receptorii H₁.

Mediatorii lipidici sau de membrană sunt *leucotrienele* (LTB₄, LTC₄, LTD₄ și LTE₄), PGD₂, tromboxanul și factorul de agregare plachetar (PAF). Spre deosebire de histamină, formarea acestora nu este atribuită mastocitelor și bazofilelor. Sinteza mediatorilor lipidici este indusă de perturbări ale membranelor tuturor celulelor nucleate, inclusiv ale eozinofilului. Sunt mediatori potenți care produc contracția musculaturii netede, secreția de mucus și creșterea permeabilității vasculare. Mediatorii lipidici, în special leucotrienele joacă un rol important în patogenia *astmului*.

Eozinofilul

Proteinele eozinofilului. Eozinofilul este o celulă importantă în inflamația alergică. Este ușor de identificat datorită *granulelor* de culoare roșie, formate din proteine specifice (proteina bazică majoră - MBP- și proteina cationică eozinofilică - ECP). Aceste proteine sunt *citotoxice* și contribuie la *leziunile descuamative* ale mucoasei bronșice în astm.

Hematopoeza. Eozinofilul se formează în măduva osoasă sub controlul factorilor

de creștere citokinici, GM-CSF, IL-3, IL-5, toți produși de limfocitele Th2.

Moleculile de adeziune și eozinofilia. Eozinofilele circulă în sânge câteva zile. Ele părăsesc patul vascular când *moleculile de adeziune* sunt activate în țesutul inflammat. Moleculile de adeziune ale *celulelor endoteliale* și *leucocitelor* joacă un rol foarte important în *contactul fizic intercelular*. Împreună cu proteina de cuplaj induc aderența celulară și mențin celulele împreunate atât cât este necesar pentru a `comunica`.

Moleculile de adeziune sunt grupate în *selectine*, *superfamilia de imunoglobuline* (ICAM-1, VCAM-1) și *integrine*. În zonele inflamate, citokinele activează aceste molecule de adeziune una câte una. În aceste situații, eozinofilele circulante se atașează de celulele epiteliale, se derulează încet de-a lungul lor, se turtesc (selectine), migrează printre celule (ICAM-1, VCAM-1) și se îndreaptă spre țesutul conjunctiv (integrine) prin migrare direcționată de *factorii chemotactici*.

În țesuturi, *eozinofilul devine activat și secretă proteinele citotoxice* și unii mediatori lipidici (LTC, PGE, PAF). În țesutul inflammat durata sa de viață este prelungită considerabil.

Testul de provocare cu alergen

Provocarea cu alergen este un model simplu de studiu al inflamației și fiziopatologiei bolilor alergice. Prin acesta se induce răspunsul alergic precoce și tardiv (figura 1.2).

Răspunsul precoce începe la câteva minute după stimularea alergică, cu o durată până la o oră. Se datorează *degranulării mastocitului*.

La nivelul *pielii* răspunsul precoce se manifestă cu prurit și papulă-eritem, blocate aproape complet de H₁-antihistaminice, indicând implicarea histaminei.

La nivel *bronșic* răspunsul constă în contracția musculaturii netede, prevenită și restabilită de beta2-stimulentele inhalative. Antagoniștii de leucotriene și antihistaminicele au efecte parțiale.

Strănutul, rinoreea apoasă, și blocajul *nazal* sunt blocate variabil de antihistaminice. Acestea inhibă aproape complet pruritul ocular și hiperemia *conjunctivală*.

Răspunsul tardiv se instalează la 4-6 ore de la expunerea inițială, *fără o nouă stimulare*. În timpul răspunsului tardiv se acumulează și activează *limfocitele Th2*, *eozinofilele* și alte celule, care la un loc, prin intermediul eliberării de citokine, mediatori și proteine citotoxice, contribuie la *reacția inflamatorie*. *Corticosteroizii* blochează eficient apariția reacției tardive în toate țesuturile.

Răspunsul *bronșic* precoce este de obicei urmat de cel tardiv. Curba funcțiilor pulmonare prezintă un aspect tipic *bifazic* (figura 1.2). Fiind asociat cu creșterea reactivității bronșice, răspunsul tardiv este un *model mai bun în cercetarea fiziopatologiei astmului cronic* decât răspunsul precoce.

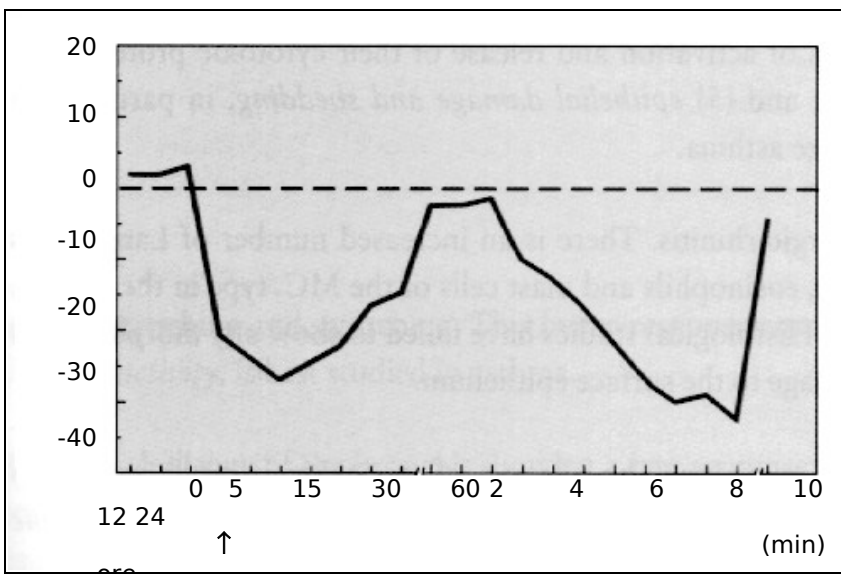


Figura 1.2

Inflamația alergică

Dermatita atopică. La nivelul pielii crește numărul de celule Langerhans, limfocite Th2, mastocite și

eozinofile.

În astm se constată: 1) creșterea numărului de *mastocite* epiteliale (tip MCt) cu semne de degranulare; 2) creșterea *limfocitelor Th2* activate care secretă IL-5 cu rol în acumularea eozinofilelor; 3) *activarea moleculelor de adeziune* (ICAM-1) în vase și la suprafața epiteliului bronșic; 4) creșterea numărului de *eozinofile activate* și eliberarea de proteine proprii citotoxice (figura 1.3); și 5) *descuamarea epitelială*, mai ales în astmul sever.

În **rinita alergică** crește numărul celulelor Langerhans, al eozinofilelor și mastocitele de tip MCt din epiteliu.

Conjunctivita. Inflamația alergică este mult mai exprimată în keratoconjunctivita vernală decât în cea alergică.

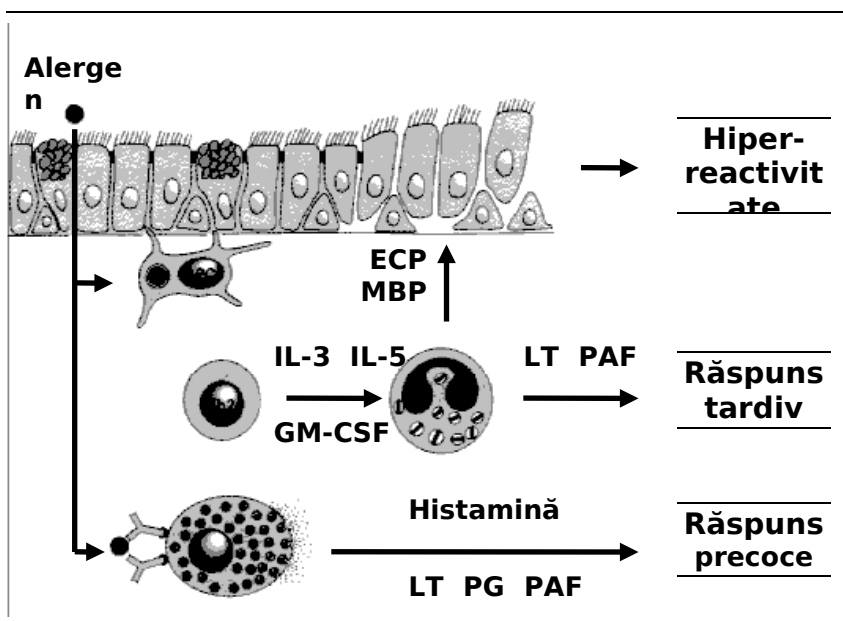
Hiperreactivitatea

Inflamația alergică se caracterizează prin faptul că o serie de stimuli fizici și chimici care nu cauzează reacții la subiecți normali, induc strănut, tuse, *wheezing*, prurit. Această hiperreactivitate este cel mai bine studiată în astm.

Eozinofilele au un rol major în inducerea hiperreactivității bronșice prin proteinele lor citotoxice (ECP, MBP) care produc leziuni ale celulelor epiteliale. Astfel, receptorii senzitivi devin mai expuși la iritanți (figura 1.3).

Pacienții cu **astm persistent** au o hiperreactivitate bronșică *stabilă*. Pe acest fond, expunerea la alergene, substanțe chimice sensibilizante, noxe gazoase și infecții virale ale tractului respirator induc *exacerbări*, cu agravarea fenomenelor bronhoobstructive.

Figura 1.3



2. Alergia: o problemă în creștere

Bolile atopice

Termenul de *atopie* se referă la predispoziția genetică de a produce anticorpi de tip IgE. În cazul în care *persoanele atopice* sunt expuse la cantități mici de alergene proteice din mediu, acestea răspund printr-o hiperproducție persistentă de anticorpi IgE. *Starea de atopie* a unei persoane poate fi precizată prin testare cutanată cu o baterie de alergene comune. *Bolile atopice* cele mai importante sunt dermatita atopică, rinita alergică și astmul.

Rinita și astmul alergic sunt boli *IgE-mediate*, iar dermatita atopică *IgE-asociată*. Cu alte cuvinte, rinita alergică și astmul sunt boli atopice și alergice la care simptomele sunt consecința expunerii la alergene, iar dermatita atopică este o boală atopică dar nu și alergică, simptomele nefiind cauzate (eventual agravate în mică măsură) de expunerea la alergene.

Unii pacienți cu *grad ridicat de atopie* prezintă dermatită atopică, rinită alergică și astm în copilărie. Pe parcursul vieții, aceștia se pot sensibiliza ușor la noi alergene. Pacienții care dezvoltă o alergie la polen în adolescență au de obicei un *grad scăzut de atopie*, riscul sensibilizărilor ulterioare și al apariției altor manifestări alergice fiind scăzut. Din fericire, aceste cazuri sunt cele mai frecvente.

Incidența bolilor alergice

20-30% din populația generală prezintă *teste pozitive* la alergene, iar 15-20% vor dezvolta *boli atopice* (acest procent include și cazurile ușoare). Incidența maximă este la categoria de vârstă de *15-30 ani*. Testele rămân pozitive chiar dacă simptomele pot dispărea în timp, ca de exemplu în rino-conjunctivita alergică la polen.

Instalarea bolilor atopice

Apariția bolilor atopice depinde de: 1) *predispoziția genetică*; 2) *expunerea la alergene*; și probabil 3) *expunerea la `adjuvanți`* care pot facilita procesul de sensibilizare.

Factori genetici. Riscul unui copil de a deveni alergic este dublu când un părinte este atopic și cvadruplu când ambii sunt atopici. Predispoziția se moștenește cu privire la 1) *boala atopică* în general; 2) implicarea *anumitor organe*; și 3) *severitatea bolii*. Astfel, riscul este mai mare la copiii cu părinți cu dermatită atopică severă și astm față de copiii descendenți din părinți cu polinoză.

Expunerea la alergene alimentare. Introducerea precoce în alimentația copilului a potențialelor alergene este asociată cu un risc crescut de boală atopică. Alimentarea exclusivă la sân reduce prevalența *alergiei gastro-intestinale* și a *dermatitei atopice*.

Expunerea precoce la aeroalergene reprezintă cauza principală a apariției astmului la copil și adultul tânăr. Copii expuși la concentrații ridicate de alergene de acarieni au un risc de 5-10 ori mai mare de se sensibiliza la aceștia și de a deveni astmatici. Și alte alergene, ca de exemplu cele derivate de la pisică, câine, gândaci de apartament și mușegaiuri, sunt responsabile de creșterea prevalenței alergiei și astmului. Consecința profilactică constă în faptul că *evicția timpurie poate preveni debutul astmului și a rinitei alergice* într-un număr considerabil de copii predispuși.

Luna nașterii. Copiii născuți în lunile imediat premergătoare unui sezon polenic prezintă un risc mai ridicat de a fi alergici la polen. Această observație statistică nu are

consecință clinică practică, dar sugerează că în primele luni de viață, când sistemul imun este imatur, există o perioadă imunologic vulnerabilă.

Fumatul pasiv și poluarea atmosferică. Se discută tot mai mult despre rolul `adjuvant` al unor factori care ar facilita procesul de sensibilizare și ar crește incidența bolilor alergice. Astfel, fumatul părinților, folosirea gazului la gătit și încălzit, poluarea atmosferică ar crește incidența afecțiunilor respiratorii cu *wheezing* la copii și ar induce *wheezing*-ul la astmatici. Este puțin probabil însă ca aceștia să favorizeze procesul de sensibilizare.

Zonele rurale și urbane. Prevalența bolilor atopice este mai ridicată în zonele urbane și în țările industrializate.

Creșterea incidenței bolilor atopice

Cauza este necunoscută. Incidența dermatitei atopice, rinitei alergice și astmului a crescut în țările vestice după cel de-al doilea război mondial. La noi nu există date comparative, deși impresia creșterii incidenței este generală.

Îmbunătățirea asistenței medicale cu consecința raportării mai frecvente este doar una dintre explicații, cel mai des incriminate fiind *modificarea factorilor de mediu*, reducerea alimentației la sân cu introducerea precoce a laptelui de vacă.

În general, calitatea aeroalergenelor nu s-a modificat. Izolarea mai bună a locuințelor, în combinație cu o ventilație deficitară și creșterea umidității, duce în zonele temperate la *creșterea expunerii la acarieni*. Rolul poluării atmosferice rămâne speculativ.

Din păcate, motivul principal al creșterii incidenței bolilor atopice rămâne necunoscut.

Un semn de bunăstare ? Populațiile cu o nutriție deficitară, care trăiesc în condiții socio-economice sărace, au o incidență ridicată a infecțiilor și scăzută a bolilor alergice.

În țările vestice, cu o alimentație bogată în proteine, vitamine și minerale, infecțiile acute severe au o incidență scăzută, dar prevalența bolilor alergice este mare.

Cercetări recente au demonstrat un paralelism celular a acestei constatări epidemiologice: citokinele eliberate de limfocitele Th1 sunt crescute la grupurile populaționale cu infecții frecvente, iar cele eliberate de limfocitele Th2 la populațiile cu incidență mai mare a atopiei.

Prognosticul și profilaxia

Părinții copiilor atopici trebuie informați că programele de evicție, chiar cele mai bune, reușesc doar să reducă nu și să elimine în totalitate riscul bolii alergice.

Identificarea sugarilor cu risc crescut. Programele stricte de prevenție sunt costisitoare și de aceea pot perturba situația economică familială. Ele sunt indicate sugarilor la care *ambii părinți sunt atopici sau unul din aceștia are o afecțiune alergică severă*.

Primele luni de viață sunt cele mai importante pentru sensibilizarea alergică și de aceea programele de prevenție sunt indicate în primele 4-6 luni de viață.

Regimul dietetic profilactic. *Dieta maternă nu este recomandată*, eficacitatea acesteia nefiind demonstrată. Gravidele și lăuzele au nevoie de o nutriție completă. Alimentația la sân asigură protecție împotriva instalării dermatitei atopice și alergiei alimentare. *Alimentația strictă la sân în primele 4-6 luni și întârzierea introducerii alimentelor solide este recomandată copiilor cu risc crescut*. La nevoie, laptele de mamă poate fi suplimentat cu preparate hipoalergenice, dar acestea sunt scumpe.

Evitarea aero-alergenelor. Este util ca programul de evicție să fie început

înainte de naștere. Dormitorul va fi amenajat în așa fel încât concentrația de alergene să fie minimă (interzicerea animalelor cu câteva luni înainte de naștere, reducerea umidității, mobilier și captatoare de praf reduse la minimum necesar, înlocuirea pernelor cu pene cu material sintetic, izolarea pernelor, plapumei și saltelei în materiale speciale impermeabile cu fermoar, spălarea frecventă a așternuturilor în apă fierbinte, aspirarea frecventă a prafului).

Bolile non-atopice

Alergia este cauza rinitei perene și astmului la 90% dintre copii și numai la 30% dintre adulți. De exemplu, urticaria cronică și polipoza nazală sunt de regulă non-alergice.

Cauza acestor afecțiuni asemănătoare alergiilor este necunoscută. O caracteristică a acestora o reprezintă asocierea cu *intoleranța la acidul acetilsalicilic* (aspirina). La acești pacienți, ingestia de acid acetilsalicilic poate induce rinoree profuză, criză severă de astm, urticarie, angioedem și șoc anafilactic.

Termenul de intoleranță este folosit în loc de alergie, deoarece această reacție *nu se bazează pe un răspuns imun*. Pacienții cu intoleranță la acid acetilsalicilic reacționează constant și la alte medicamente antiinflamatorii nonsteroidice, dar de obicei tolerează paracetamolul. Triada clasică este constituită din: 1) *intoleranță la acid acetilsalicilic*; 2) *polipoză nazală/sinuzită hiperplazică*; și 3) *astm non-alergic*. Triada completă se manifestă de regulă la pacienți de *vârstă medie*. Intoleranța la acid acetilsalicilic este foarte rară la copii.

Diagnosticul de intoleranță la medicamentele antiinflamatorii nesteroidice se bazează pe anamneză și în cazuri bine selecționate pe testul de provocare per orală. Evitarea strictă a acestor medicamente este obligatorie toată viața.

3. Alergenele

Caracteristici generale

Alergenele sunt definite ca antigene capabile să inducă formarea de anticorpi *IgE* atunci când sunt *inhalate, înghițite sau injectate*. Acestea sunt de obicei *proteine* sau glicoproteine și mai rar polizaharide sau substanțe cu greutate moleculară mică (de exemplu unele medicamente). Majoritatea alergenelor au o greutate moleculară cuprinsă între 20000 și 40000 daltoni. Limitele sunt 5000 (de imunogenitate) și 60000 daltoni (de penetrabilitate).

Studiul extractelor alergenice a definit un număr mare de molecule alergenice. Unele sensibilizează numai un număr mic de pacienți (*alergene minore*), altele evocă un răspuns *IgE* la majoritatea acestora (*alergene majore*).

O moleculă de alergen are mai mulți *epitopi* (determinanți antigenici). Aceștia sunt polipeptide de dimensiuni mici ale moleculei proteice. Pacienții diferă în răspunsul la diferite alergene și la diferiți epitopi ale aceleiași molecule de alergen. Unele alergene prezintă asemănări, explicând reacțiile încrucișate, ca în cazul polenurilor diferitelor graminee.

După cuplarea alergenului cu molecule de *IgE* specifice are loc eliberarea de *mediatori* din mastocite și bazofile, cu apariția consecutivă a simptomelor bolilor alergice (*reacție de hipersensibilitate de tip I sau imediată*). OMS recunoaște ca boli cu posibil mecanism alergic: *rinita, sinuzita, astmul, conjunctivita, urticaria-angioedemul, eczema, dermatita de contact și atopică, anafilaxia, unele boli gastrointestinale*.

Alergenele care declanșează cel mai frecvent afecțiuni alergice sunt cele inhalative și alimentare. Clinic, majoritatea reacțiilor alergice au loc la polen, acarieni din praful de casă, spori de mucegai, epiteliile de animale, medicamente, venin de insecte.

Aeroalergenele (în special polenurile) prezintă o mare variabilitate geografică. De aceea, medicul trebuie să cunoască alergenele care prevalează în zona sa de activitate. Trebuie deasemenea luată în considerare mobilitatea tot mai mare a persoanelor alergice.

Polenul

Polenul reprezintă celula sexuală masculină, fiind produs numai de plantele cu semințe. Simptomele sunt cauzate mai ales de *plantele polenizate de vânt*, care eliberează cantități abundente de polen cu *dimensiuni mici* (1-50 μm), deseori în apropierea localităților. Plantele polenizate de insecte (flori colorate, ca de exemplu crizantema) produc un număr restrâns de granule mari. De aceea acuzele apar numai prin contact apropiat.

Diversele polenuri au o morfologie caracteristică diferențiable la microscop.

În zona temperată, *arborii* polenizează de obicei primăvara, *gramineele sălbatice* vara (de exemplu pirul), iar *buruienile* târziu (august-septembrie). Există diferențe geografice semnificative în distribuția plantelor cu polen alergen. În zona noastră geografică, *polenul de graminee sălbatice* reprezintă factorul declanșator cel mai important al polinozei. Acesta poate fi purtat de vânt la distanțe mari. Concentrația de polen scade în zilele reci și ploioase. Majoritatea gramineelor prezintă o marcată reactivitate încrucișată.

Praful de casă

Praful de casă reprezintă un *material biologic complex*, conținând acarieni, peri și scuame umane și animaliere, pene, fungi, materiale textile, resturi alimentare, detritusuri de insecte.

Sursa alergenica majoră din praful de casă sunt fecalele acarienilor (***Dermatophagoides pteronissinus și farinae***). Aceștia se hrănesc cu celule cutanate umane descuamate, fiind concentrați în pat (*perne și saltea*) și în jurul acestuia (covoare, mobilă tapițată, îmbrăcăminte, draperii, obiecte mici).

Se dezvoltă intens în microclimat *umed*, condițiile optime fiind la umiditate relativă de 70-80% la peste 20°C. Concentrația lor maximă este atinsă în lunile iulie-august și este minimă iarna.

Acarienii cauzează *morbiditate ridicată*. În unele regiuni cu umiditate relativă ridicată ale Europei, până la 80% din copiii și tinerii astmatici au teste cutanate pozitive la antigene de acarieni. Din populația neselecționată 5-10% au alergie activă, iar alți 5-20% au predispoziție genetică nemanifestată clinic (teren atopic).

Fungii

Termenii de mucegaiuri, ciuperci, drojdii se referă la fungi. Aceștia sunt organisme eucariotice cu perete rigid. Neavând clorofilă, depind de glucidele externe din materialul vegetal și animal. Alergenele sunt conținute atât în spori, cât și fragmentele de micelii. Sunt cele mai răspândite aeroalergene din natură.

Necesită *umiditate ridicată* și temperatură ambiantă de peste 10°C. Au un rol important ecologic, prin conversia deșeurilor organice în humus. Produc un număr impresionant de spori, care pot fi purtați de vânt la distanțe mari.

Alternaria și Cladosporium sunt cei mai importanți fungi de exterior, cu o dezvoltare optimă din primăvară până toamna târziu. Iarna devin dormanți, dar nu mor, cresc și în perioade calde foarte scurte.

Penicillium și Aspergillus se dezvoltă bine și în interior. Umezeala construcțiilor, băile fără ventilație, umidificatoarele le favorizează creșterea. În fabricile de pâine, brânzeturi, bere, vin și medicamente (antibiotice, steroizi) expunerea profesională la fungi este considerabilă.

Inhalați în cantitate mică, fungii induc sinteza de *IgE (astm, rinită)*, iar în cantitate mare sinteza *IgG (aspergiloza bronhopulmonară, dacă sursa este în bronșii și alveolita alergică extrinsecă, dacă sunt inhalați din exterior)*.

Aeroalergenele animaliere

Aceștia includ produși ai glandelor sebacee, celule epiteliale descuamate, proteine serice excretate prin urină, salivă sau fecale. Nefiind hidrosolubili, *perii și penele nu sunt alergene importante*.

La persoane sensibilizate, **perii de pisică și câine** produc *simptome dramatice*. Circa 20-30% din bolnavii cu rinită/astm alergice au anamneză și teste pozitive la antigene feline și/sau canine, iar aproximativ 5% din populația generală (neselecționată) au teste cutanate pozitive. Aceste procente sunt în creștere prin numărul mai mare de animale din case. Alergenele nu au specificitate de rasă. Alergenele pot fi introduse în casele celor care nu au animale prin intermediul hainelor.

Alergia la părul de **cal** a scăzut în importanță.

Rozătoarele (șoareci, șobolani, cobai, hamsteri, iepuri) sunt surse potente de alergene conținute preponderent în *urină*. Acestea pot sensibiliza până la 20% din personalul de laborator expus. În multe locuințe, sunt colocatari respectați și iubiți, în special de copii.

Gândacii de apartament sunt alergene importante în aglomerările urbane cu nivel socio-economic scăzut.

Alergia la pene este datorată în special contaminării cu *acarieni*. Prin expunerea masivă la *excremente* de păsări, crescătorii au un risc crescut de a dezvolta astm (mediat prin IgE) și alveolită alergică extrinsecă (mediată prin IgG).

Daphnia ('purecele de baltă'), artropod folosit frecvent ca *hrană pentru peștii de acvariu*, este un sensibilizant potent.

+

Veninul de himenoptere

Albina și **viespea** fac parte din ordinul himenopterelor. Veninul acestora conține o mixtură de peptide, de compuși vasoactivi cu greutate moleculară mică și *proteine*. Numai acestea din urmă sunt alergene; majoritatea componentelor fiind enzime (fosfolipaze, hialuronidaze și fosfataze acide). Veninul de albină conține în plus melitină, iar cel de viespe antigenul 5, care sunt alergene. Persoanele alergice la venin de albine nu sunt, de obicei, reactive la cel de viespe.

Substanțele profesionale

Sensibilizările profesionale sunt rezultatele expunerii la materiale implicate în procesele de fabricație. Agentul cauzal poate fi *alergen* (proteine animale, făină, penicilină, enzime etc). Chimicalele cu greutate moleculară mică acționează ca *haptenă* (sărurile de platină, anhidridă trimelitică, unele medicamente). Altele acționează prin mecanisme *neimunologice* (colofoniu).

Unele gaze acționează ca simpli *iritanți* (formaldehida, SO₂).

Alergenele terapeutice și alimentare vor fi amintite în capitolele 13 și 14.

4. Testarea cutanată

Principiul

În cazuri judicios indicate de *hipersensibilitate imediată* la alergene specifice, testarea cutanată aduce informații suplimentare de confirmare a anamnezei. Ea reprezintă o *metodă indirectă de detectare a IgE specifice*. Testele cutanate pozitive permit instituirea măsurilor de evicție și a imunoterapiei specifice. Testarea sensibilității cutanate tardive în dermatita de contact nu face subiectul acestui capitol.

În majoritatea cazurilor, testarea cutanată este *suficientă* pentru completarea anamnezei și examenului clinic, *dar nu poate înlocui judecata clinică*. Metodele *in vitro* noi, sofisticate, de titrare a IgE specifice nu au înlocuit testele cutanate.

Metoda este simplă, rapidă și ieftină. În practica clinică sunt utilizate două tipuri de teste cutanate: percutană (*prick*) și intracutană. Metoda prin zgâriere (*scratch*) a fost abandonată.

Testarea cutanată poate fi efectuată pe fața volară a antebrațelor sau pe spate, după ce pielea a fost curățată cu alcool. Testul intracutan se efectuează în cazurile în care testarea *prick* indică reacție minimă sau nulă.

Metoda *prick*

În metoda *prin înțepare* epicutanată (*prick*) se aplică picături de extracte alergenic prin care se înțeapă nesângerând pielea. Limita pozitivității este 3 mm pentru papulă, în cazul în care controlul este negativ. Reacțiile mici au semnificație clinică redusă, iar prezența *pseudopodelor* are o relevanță clinică maximă.

Avantajele testului *prick* sunt:

- testele pozitive și negative sunt mai ușor de delimitat
- se pot aplica în număr mare într-o ședință
- extractele sunt stabile
- rezultatele pozitive *se corelează bine cu simptomele* (specificitate ridicată)

Metoda intracutană

Testul intracutan se efectuează prin *injectarea strict intradermică* a unei cantități mici de extract alergenic. Metoda intradermică prezintă *avantajul* unei sensibilități mai mari, dar cu *inconvenientul* mai multor reacții fals pozitive (specificitate mai mică). *Erorile comune* la testarea intracutanată cuprind: reacții fals pozitive prin distanță prea mică între teste, volum sau concentrație prea mare de extract injectat, injectare de bule de aer, sângerare intracutană. Injectarea subcutană a extractului dă rezultate fals negative. Prea multe teste simultane (peste 10) pot precipita reacții sistemice.

Recomandări

La testarea cutanată este *obligatorie* întrunirea următoarelor principii:

- disponibilitatea medicului (din cauza posibilelor reacții sistemice)
- echipament de urgență la îndemână
- absența simptomelor clinice de alergie
- verificarea concentrațiilor
- aplicarea pe piele normală

- evaluarea dermografismului
- înregistrarea medicației (cu atenție în special la antihistaminice)
- citirea reacțiilor la 15-20 minute

Înainte de testarea cutanată, *antihistaminicele* trebuie abandonate cu un interval în funcție de timpul lor de înjumătățire. Astemizolul are timpul de înjumătățire cel mai lung (4-6 săptămâni).

Histamina este utilizată ca și *control pozitiv*, iar diluantul alergenice ca și *control negativ*.

Gradarea

Convențional, răspunsul cutanat se apreciază prin notare cu +, de la 1+ la 4+, a *diametrelor papulei și eritemului*. Există mai multe sisteme de apreciere. Reacția se poate înregistra și pe bandă adezivă transparentă prin marcarea cu culori diferite ale perimetrelor papulei și eritemului. Pentru evitarea confuziilor, *măsurarea în milimetri* este de preferat.

Semnificația clinică

În legătură cu *valoarea diagnostică* a testelor cutanate merită reținut că:

- singur, un test *pozitiv* nu indică o sensibilizare certă la un alergen
- în cazul alergenelor *inhalative*, un test pozitiv și o anamneză sugestivă incriminează alergenul respectiv drept cauză a simptomelor
- un test negativ cu o anamneză nesugestivă pledează pentru o afecțiune *nealergică*
- cazurile cu *discordanță* între anamneză și testele cutanate sunt dificil de încadrat, fiind necesare determinarea IgE specifice și provocare cu alergen
- în cazul alergenelor *inhalative*, există o corelație bună între testul *prick* și simptome
- în cazul alergenelor *alimentare* corelațiile sunt slabe (în jur de 20% față de testul de provocare dublu-orb)
- pentru extractele din *venin de albine și viespe*, simptomele alergice se corelează mai bine cu testele *prick* decât cu cele intracutane
- majoritatea alergenelor *profesionale* nu se pretează la testare cutanată *prick* sau intracutană; unele sunt incluse în bateriile de teste *patch*, de testare a reactivității de tip celular, utile în aprecierea etiologică a dermatitei de contact
- nici un test cutanat *nu înlocuiește judecata clinică*

5. Testele *in vitro*

Specialitatea de alergologie dispune de un număr semnificativ de teste *in vitro*. Acestea nu trebuie solicitate de rutină, ci cu scopuri clar definite de o anamneză și un examen obiectiv detaliate. Informațiile diagnostice *suplimentare* pot fi utile pentru a confirma diagnosticul sau a conduce un plan terapeutic. În alergologie, diagnosticul *in vitro* este rar patognomonic. Este important a se înțelege *limitele* acestor teste în termeni de reproductibilitate, specificitate, sensibilitate și comparare cu probe martor corespunzătoare.

RAST (RadioAllergoSorbent Test)

Acest test *estimează cantitatea de IgE specifică* unui alergen. Cu această metodă, antigenul este legat de o fază solidă (disc), după care este incubat cu serul pacientului. În continuare o a doua incubare are loc cu un ser anti-IgE marcat cu izotopi. Cantitatea legată izotopic indică nivelul IgE seric al pacientului.

Trebuie menționat că, pentru detectarea IgE, *testarea cutanată este mai specifică, mai sensibilă, mai rapidă și mult mai ieftină*.

Avantajele determinării RAST sunt siguranța, grad ridicat de precizie și standardizare, independența de reactivitatea cutanată și medicație.

Au *dezavantajul* de a fi scumpe și că rezultatul nu este disponibil imediat.

ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay)

Acest test poate fi efectuat în mai multe feluri. Un protocol de bază este următorul: antigenul este legat de o fază solidă, după care este incubat cu serul pacientului, ca în RAST. Sistemul de detectare utilizează anti-IgE umane conjugate cu o enzimă (cel mai des fosfataza alcalină). Se adăugă apoi substratul enzimatic corespunzător. Modificarea colorimetrică este proporțională cu nivelul IgE seric. Această metodă poate fi folosită și pentru detectarea anticorpilor de tip IgG, IgA și IgM la un alergen specific.

Testele de imunodifuziune

Aceste tehnici, ca de exemplu metoda Ouchterlony, sunt indicate pentru a demonstra *titruri de anticorpi precipitanți*. Această metodă se bazează pe principiul că antigenul și anticorpul pot difuza printr-un mediu de agar și pot forma complexe antigen-anticorp stabile care precipită. Reacția de precipitare prin dublă-difuziune este semicantitativă. Poate fi indicată *la pacienți suspecti de alveolită de hipersensibilizare*.

O a doua metodă de imunodifuziune (tehnica Oudin) se bazează pe difuziunea radială unică. Este cantitativă și poate fi aplicată pentru a determina concentrațiile de imunoglobuline, deoarece diametrul inelului de precipitare este proporțional cu concentrația antigenului, în acest caz Ig. Reacția de difuziune radială unică este indicată în primul rând *pentru determinarea concentrațiilor de IgG, IgA și IgM*, deoarece nivelele de IgE sunt de regulă prea mici pentru a fi măsurate prin această tehnică. Nivelele serice ale imunoglobulinelor determinate prin difuziunea radială unică sunt dependente de vârstă, sex, și infecții recurente. De aceea, interpretarea necesită prudență.

IgE totală

IgE maternă nu trece prin placentă, iar creșterea IgE în primul an de viață este

lentă. Valoarea maximă este atinsă în adolescență și scade cu înaintarea în vârstă.

Valorile normale au limite largi, cu o suprapunere semnificativă la subiecții atopici și non-atopici.

Determinarea de rutină a IgE totale nu este recomandată, din cauza lipsei de specificitate și a costului ridicat.

Numărul de eozinofile

Gradul eozinofiliei sanguine *depinde de organul afectat*. Cu cât organul este mai voluminos (plămân, piele) cu atât mai multe eozinofile vor fi atrase în circulație din măduva osoasă. De aceea, eozinofilia este mai exprimată la astmatici și la pacienții cu dermatită atopică, decât la cei cu rinită.

În astm, eozinofilia este corelată cu boala în sine și nu cu prezența unui mecanism IgE-mediat. În general, eozinofilia este mai mare în astmul non-alergic decât în cel alergic. Numărul de eozinofile se corelează direct cu *severitatea astmului*, de aceea este un indice util în monitorizarea tratamentului, în special când este necesară corticoterapia. Determinarea serică a *proteinei cationice eozinofilice* aduce informații suplimentare, fiind un *marker* al activării eozinofilelor. Tratamentul cu *corticosteroizi* scade eozinofilia.

Eozinofilia sanguină este prezentă în multe *alte boli*, ca de exemplu: infestații cu paraziți, boala Hodgkin, periarterita nodoasă, sindromul Löffler, sindromul hipereozinofilic, afecțiuni dermatologice, alergii la medicamente, aspergiloza bronho-pulmonară.

6. Imunoterapia specifică

Definiție

Imunoterapia specifică cu alergene - ITS - (denumită anterior și *desensibilizare*, *hiposensibilizare*) reprezintă o tentativă de modificare a răspunsului imunologic care determină manifestările clinice ale pacienților alergici.

Metoda

ITS constă în administrarea repetată a unor concentrații progresive de alergene, alergene modificate, epitopi, vaccinuri peptidice sau anticorpi anti-idiotip.

Modul de acțiune al ITS

Efectul favorabil al ITS asupra scorului simptome-medicație a fost corelat cu creșterea titrului anticorpilor *IgG* blocați, scăderea de durată a *IgE* specifice, reducerea sensibilității *mastocitelor* și *bazofilelor* la alergene, reducerea proliferării *limfocitelor*, trecerea limfocitelor din profilul *Th2* în profilul *Th1* și modificarea profilului *citokinelor* din IL-4, IL-3, IL-5, GM-CSF spre profilul de citokine IL-2, IFN gama. În prezent, efectele acestor modificări asupra ameliorării clinice este speculativ.

Indicațiile ITS

- 1) tratamentul hipersensibilității mediată de *IgE* specifice la *alergene relevante* (demonstrată prin teste cutanate *prick* pozitive corelate cu anamneza)
- 2) simptome suficient de severe cu o durată de mai mult de 1-2 ani (cu excepția veninului de insecte)
- 3) evicție și tratament farmacologic inefficient sau cu efecte secundare intolerabile
- 4) încadrarea pacientului într-una din următoarele boli: rinita alergică sezonieră (polenuri și mucegaiuri), rinita alergică perenă (*Dermatophagoides pteronyssinus*, fanere de câine și pisică), anafilaxia la veninul de albină și viespe

Eficiența

Eficiența clinică este direct proporțională cu *doza* administrată. Beneficiul terapeutic este mai mare în *rinite alergice la polen*, *anafilaxia la înțepături de albine și vispe* decât în astm.

Cele mai bune rezultate se obțin la *copii, tineri* între 15-35 ani cu forme de boală *ușoare*, cu forme de boală *medii* și în *anafilaxia* la veninul de himenoptere.

Metoda este *ineficientă* în: dermatita atopică, alergiile alimentare, urticarie-angioedem, alergia la latex.

Vaccinurile bacteriene sunt inefficiente, de aceea administrarea lor, care a devenit din păcate o modă, trebuie descurajată.

Alegerea alergenelor

- praful de casă este de evitat din cauza compoziției heterogene cu multe alergene nerelevante

- alergenele alimentare nu se pretează la ITS
- cele mai bune rezultate se obțin la alergene cu reacții cutanate intense prin metoda prick
- se alege numai alergenele care cauzează simptome, altfel există pericolul de sensibilizare la noi antigene

Durata tratamentului

ITS durează 3-5 ani. Inițierea se poate efectua intensiv '*rush*', de 2 ori pe săptămână, iar tratamentul de întreținere la un interval de 2-6 săptămâni, în funcție de tipul de preparat antigenic.

Principii de dozare

Dozele administrate subcutan sunt de *inițiere* (progresive) și de *întreținere* (fixe). Creșterea acestora se face treptat după diverse protocoale decise de alergolog.

În caz de întârzieri în aplicarea planului de administrare se va consulta medicul alergolog, existând formule de reajustare a dozelor.

Copiii vor primi aceleași doze ca și adulții.

În principiu, *premedicația* cu antihistaminice și adrenalină *nu este recomandată*, pentru a nu masca o reacție sistemică la doza următoare.

Când se începe un flacon nou prima doză se reduce la jumătate pentru a evita reacții neașteptate.

Preparatele se țin în frigider. Congelarea compromite preparatele.

Reacții adverse ale ITS

ITS se efectuează *numai în prezența medicului*, în condiții de *spital* și a posibilității de *resuscitare*.

Pacientul se observă cel puțin *30 minute* după administrarea soluției alergice.

Reacția locală constă în *îndurare* la locul administrării. Dacă diametrul depășește 4 cm se tratează cu gheață locală și antihistaminice, iar doza următoare *nu se crește*, din cauza posibilității reacției sistemice.

Reacțiile sistemice includ *urticarie, angioedem, crize de rinită, astm, dureri abdominale, anafilaxie*. Au fost relatate și cazuri de deces. Debutul reacțiilor sistemice are loc între 15 minute și 6 ore, cel mai frecvent în primele 30 de minute de la administrare. De aceea, după injecții, pacienții trebuie să rămână în observație cel puțin 30 de minute.

Injecția se efectuează strict subcutanat, de preferat alternativ în partea posterioară a brațului cu seringă de tuberculină. Masajul este interzis.

Imunoterapia specifică este *indicată și inițiată numai de către specialistul alergolog-imunolog*. Acesta stabilește dozele, ritmul și durata tratamentului și decide sistarea imunoterapiei. Medicul generalist poate supraveghea ITS, observă orice incident sau accident posibil și deferă cazul din nou alergologului imunolog pentru remedierea schemei terapeutice.

Contraindicațiile ITS

ITS se *contraindică* în:

- sensibilizări multiple severe
- exacerbări ale simptomelor
- tratament concomitent cu beta-blocante
- angină pectorală, infarct recent
- HTA necontrolată

- insuficiență de organ (renală, cardiacă, hepatică, respiratorie)
- incapacitatea de a comunica cu medicul (copii sub 5 ani, debili, pacienți necomplianți)
- deficiențe imunologice (agamaglobulinemii, cola-genoze)
- sarcina (contraindicația se limitează doar la inițiere, nu și la continuarea tratamentului)
- cancer

7. Rinitele

Definiție

Rinita reprezintă *inflamația* mucoasei nazale, manifestată prin unul sau mai multe simptome: *rinoree, strănut, prurit, congestie nazală*.

Funcțiile nasului

Anatomia nasului permite încălzirea, umidificarea și filtrarea aerului. Dimensiunea cavităților este reglată rapid în funcție de necesități prin *sistemul nervos simpatic*. Tonusul simpatic se schimbă de la o nară la alta în fiecare 2-4 ore (ciclul nazal).

Respirația nazală este preferată celei bucale, mai ales în cazul subiecților cu hiperreactivitate bronșică expuși la alergene, iritanți, frig sau efort.

Eficacitatea filtrării depinde de *dimensiunea particulelor*. Foarte puține particule cu diametru peste 10 μm trec de filtrul nazal (polenul are diametru de 20-30 μm), în timp ce particulele sub 2 μm ajung în bronșii (spori de mucegaiuri, alergenele acarienilor). Nasul acționează și ca o `mască de gaze`, reținând 99% din gazele hidrosolubile (ozon, bioxid de sulf, formaldehidă, etc.).

Epidemiologia

Rinita reprezintă una dintre cele mai *frecvente* afecțiuni. Din cauza variabilității severității incidența este insuficient apreciată. Distribuția pe categorii de vârstă este diferită.

Incidența rinitei alergice sezoniere variază între 1 și 19%, fiind mai frecventă în mediu urban.

Clasificarea

1. alergice: – sezoniere
– perene
2. infecțioase: – acute
– cronice (specifice și nespecifice)
3. altele: – idiopatice
– non-alergice
– ocupaționale
– hormonale
– induse medicamentos
– iritative
– alimentare
– emoționale
– atrofice

Diagnostic diferențial

Diagnosticul de rinită alergică intră în considerație numai după excluderea afecțiunilor cu substrat anatomic obstructiv:

- polipi
- deviație de sept
- hipertrofia adenoidiană
- corp străin

- tumori
- rinita eozinofilică non-alergică

RINITA ALERGICĂ SEZONIERĂ

Rinita alergică sezonieră, polinoza sau febra de fân este cauzată de *alergia la polen*. Polenul se depune pe conjunctive și este reținut de filtrul nazal, iar în cazul dimensiunilor sub 10 μm poate ajunge și la nivel bronșic. Cele trei surse de alergene polenice sunt pomii, ierburile și buruienile, ale căror sezon de înflorire în emisfera nordică sunt primăvara, vara, respectiv toamna (vezi capitolul Alergenele).

Incidența și evoluția naturală

Rinita alergică sezonieră *debutează în copilărie sau adolescență*, simptomele rămân staționare 2-3 decenii, se ameliorează considerabil în jurul vârstei de 50 de ani și dispar complet la bătrânețe. Este o afecțiune *frecventă*, cu o prevalență cumulativă (boală prezentă sau în antecedente) de 15-20% în cazul includerii formelor ușoare.

Simptome

Pruritul nazal, strănutul și rinoreea apoasă sunt deranjante în exterior, mai ales în cursul zilelor însorite. Unii pacienți acuză și *prurit faringian și otic* (explicate prin scurgerea polenului din nas). *Congestia nazală* este ușoară sau moderată. *Pruritul și congestia oculară sunt constante*. Frecarea ochilor induce un cerc vicios.

Pacienții cu alergie severă pot prezenta și crize sezoniere de *astm*.

Severitatea simptomelor oculare și nazale depinde de *concentrația* circadiană a polenului. De obicei aceasta este mare în zilele însorite și uscate, și scăzută în zilele ploioase și reci.

Diagnosticul

Diagnosticul rinitei sezoniere alergice la polen este ușor datorită *periodicității* caracteristice. Testele cutanate sunt de obicei suficiente pentru confirmarea diagnosticului, alte examinări nefiind necesare.

Tratament

Evicția. Afară, *evitarea* polenului nu este posibilă, expunerea excesivă putând fi redusă prin petrecerea timpului în spații închise în perioadele de vârf. Calitatea vieții pacienților este profund deranjată. Informațiile cu privire la vânzările de medicamente sugerează că mulți pacienți sunt subtratați sau nu se tratează deloc.

Farmacoterapia. *Formele ușoare* cu simptome rare se tratează cu antihistaminice (orale sau topice) sau profilactic cu cromoglicat.

Formele moderate și severe cu simptome zilnice sunt stăpânite eficient cu *spray nazal* cu corticosteroizi în combinație cu picături oculare (antihistaminice sau cromoglicat). Prin conținutul în conservanți, picăturile oculare pot deteriora lentilele de contact. Cure scurte de corticoterapie sistemică sunt rar indicate.

Imunoterapia este eficientă, dar *opiniile diferă* cu privire la indicații. Majoritatea specialiștilor opiniază că imunoterapia trebuie luată în considerare numai în cazul în care a fost necesară corticoterapia sistemică pentru a controla simptomele.

Tratamentele ieftine trebuie luate în considerare în multe din regiunile globului. Acestea includ un antihistaminic clasic cu asocierea prednison-ului în perioadele de vârf.

RINITA PEREN~

Clasificare și diagnostic

Trebuie excluse în primul rând *alte boli și anomalii de structură* ale nasului (vezi Clasificarea și diagnosticul diferențial). În al doilea rând trebuie făcută distincția dintre rinita *infecțioasă* (purulentă) și *non-infecțioasă* (non-purulentă). În al treilea rând trebuie separați pacienții *alergici* de cei *non-alergici*. Termenul de rinită perenă non-alergică se referă la rinita cronică non-infecțioasă de etiologie neprecizată. *Rinita idiopatică* este un termen alternativ, de preferat celui de rinită vasomotorie, care implică cunoașterea unui mecanism patogen. În al patru rând, dacă

este posibil, rinita non-alergică trebuie separată în *eozinofilică* și *non-eozinofilică*.

Incidența și evoluția naturală

Rata prevalenței este în jur de 5%. Spre deosebire de rinita alergică, ce debutează de obicei în copilărie, rinita non-alergică se instalează *la vârsta adultului*. Evoluția rinitei perene este *capricioasă* și mai *puțin favorabilă* în comparație cu rinita alergică sezonieră.

Etiologia și factorii declanșatori

Alergia la *acarieni* reprezintă cauza cea mai frecventă a rinitei alergice perene, alergia la *animale* (câine, pisică) cauzând frecvent simptome ocazionale. Alergia la polen este responsabilă de rinita perenă numai în regiunile tropicale și subtropicale. Alergia la *făină* este deseori cauza rinitei izolate la brutari, dar rinitele *profesionale* sunt în general însoțite de astm. De regulă, alergia alimentară și intoleranța nu cauzează rinită izolată. Etiologia este necunoscută la pacienții cu teste cutanate negative.

Simptome și semne

Simptomele sunt în general identice cu cele ale rinitei sezoniere, dar *pruritul ocular este mai rar și blocajul nazal mai exprimat*.

Unii pacienți acuză predominant strănut și rinoree apoasă (*`sneezers`*), iar la alții predomină blocajul și secrețiile nazale (*`blockers`*). Unii pacienți, în special bărbați în vârstă, acuză numai rinoree apoasă (*`runners`*).

Severitatea rinitei se poate aprecia prin numărul strănuturilor, a suflării nasului și a duratei zilnice a simptomelor.

Examinări

Fața și nasul extern. Copiii prezintă frecvent *grimase* prin care încearcă să-și calmeze pruritul nazal. Dacă obstrucția este severă pacientul *respiră numai pe gură*, predispunând la arc palatin înalt și modificări dentare. Frecarea verticală a nasului pentru calmarea pruritului, numit și *`salut alergic`* duce la formarea unei plici transversale în treimea inferioară a nasului.

Rinoscopia este indicată la toți pacienții cu rinită cronică. Exclue cauzele de obstrucție mecanică și sugerează alergia: mucoasă tumefiată, umedă, de culoare albastru-palid. Endoscopul este preferat *speculum*-ului.

Testele cutanate se efectuează de rutină în toate cazurile.

CT este o metodă excelentă de precizare a anomaliilor anatomice, polipilor nazali, sinuzitei și pentru diagnosticul diferențial. Este indicat în cazuri selectate: 1) simptome cronice severe; 2) pentru excluderea malignității; și 3) înainte de intervenția chirurgicală.

Citologia nazală este utilă în diferențierea rinitei infecțioase de cea non-infecțioasă, și a celei eozinofilice de cea non-eozinofilică. Un procent de peste 10% eozinofile este sugestivă pentru rinita alergică sau non-alergică eozinofilică.

Tratamentul

Evicția este mai importantă la copii decât la adulți, putând reduce semnificativ simptomele și necesarul de medicamente.

Farmacoterapia. Medicamentele utilizate în tratamentul rinitelor acționează diferențiat asupra simptomelor (tabelul 7.1).

Antihistaminicele sunt primele medicamente administrate, utile mai ales în cazul simptomelor ușoare și medii. Combinația cu un *α-stimulent sistemic* (de obicei pseudoefedrina) este indicată când blocajul nazal este insuficient stăpânit de antihistaminicul administrat singur.

Tabelul 7.1

	Prurit/ strănut	Hidroree	Blocaj	Pierderea mirosului
Cromoglicat disodic	+	+	+/-	-
Antihistaminice orale	+++	++	+/-	-
Bromură de ipratropiu	-	+++	-	-
Decongestive topice	-	-	+++	-
Corticoizi topici	+++	+++	++	+
Corticoizi orali	+++	+++	+++	++

Sunt preferate antihistaminicele moderne non-sedative.

Pacienții cu simptome zilnice necesită *corticoterapie topică (spray nazal)*, mult mai eficiente asupra blocajului nazal în comparație cu antihistaminicele. Sunt în uz derivați de beclometason, flunisolid, budesonid, triamcinolon, fluticason și mometazon. Rareori este indicată corticoterapia sistemică. Nu toți pacienții cu rinită non-alergică răspund la corticoterapie.

În cazul în care rinoreea apoasă este simptomul dominant, *spray-ul nazal cu bromură de ipratropiu* poate fi eficace.

La copii este recomandat tratamentul inițial cu *cromoglicat* asociat cu un antihistaminic, iar în caz de efect insuficient trecerea pe *spray* cu corticosteroizi.

Alte tratamente. Imunoterapia este indicată la tineri cu alergie la acarieni și rinită severă și în cazuri selecționate de alergie la fanere de animale. **Chirurgia** cornetelor poate fi utilă în rinita non-alergică la care medicația nu controlează suficient simptomele.

ALTE TIPURI DE RINITE

Rinitele non-alergice non-infecțioase cuprind cu grup heterogen de pacienți.

Rinita idiopatică este un termen mai adecvat decât cel de rinită *vasomotorie* atribuit pacienților cu hipersensibilitate nazală la stimuli nespecifici: parfumuri, solvenți, fum de țigară, praf, gaze de eșapament, schimbări bruște de temperatură și umiditate. Mecanismul exact nu este cunoscut.

Rinita non-alergică cu eozinofile apare la persoane de vârstă medie cu simptome perene. Testele alergologice sunt negative. Uneori reprezintă stadiul inițial al idiosincraziei la aspirină. În general răspund foarte bine la corticoterapie topică.

Polipoza nazală este o afecțiune *recidivantă* care se poate asocia fibrozei

chistice, idiosincraziei la aspirină, dar de cele mai multe ori apare izolată. Alergia nu pare să predisună la apariția acesteia, dar reacțiile mastocitelor și activarea eozinofilelor poate explica efectul favorabil al corticosteroizilor. Se complică frecvent cu *sinuzită purulentă*, fiindcă deseori procesul polipomatos cuprinde sinusurile maxilare și etmoidale.

Tratamentul constă din combinația 1) tratamentului îndelungat cu corticosteroizi topici; 2) tratamente scurte cu corticosteroizi sistemici; și 3) polipectomie simplă. Este preferat *tratamentul combinat*. Tratamentul cu corticosteroizi topici pregătește mucoasa preoperator, ameliorează rinita și previne recidiva.

Rinita hormonală poate să apară în cursul sarcinii, la pubertate, în hipotiroidism și acromegalie. Rinita din *sarcină* apare în ultimul trimestru și cedează prompt după naștere.

Rinitelor induse medicamentos se pot datora administrării de rezerpină, guanetidină, metildopa, inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei, antagoniștii alfa-adrenoreceptorilor, beta-blocanții (topici și orali), acidul acetilsalicilic, contraceptivele, cocaina prizată nazal, abuzul prelungit de decongestive topice. Evoluția este favorabilă după întreruperea administrării.

8. Astmul

În loc de definiție

Astmul este *dificil de definit* în termeni exacti, dar are o serie de trăsături caracteristice. Acestea pot fi rezumate în 10 puncte:

- episoade de dispnee șuierătoare
- obstrucție a căilor aeriene, creșterea rezistenței la flux, disfuncție ventilatorie de tip obstructiv
- modificări rapide și considerabile ale funcțiilor pulmonare (variații ale PEF > 20%)
- frecvente episoade nocturne și valori scăzute matinale ale PEF
- reversibilitate semnificativă după beta₂-mimetice
- reversibilitate semnificativă după steroizi (> 20%)
- perioade asimptomatice
- alergია este frecventă
- inflamație eozinofilică
- hiperreactivitate bronșică

Prevalența și evoluția naturală

Prevalența astmului (2-8%), proporția formelor severe și mortalitatea prin astm sunt în *creștere*. Aceasta se corelează cu creșterea gradului de urbanizare și este atribuită poluării atmosferice.

Alergia este un factor predispozant important, dar numai în copilărie. Astmul debutat în copilărie este de obicei alergic, pe când cel debutat la vârstă adultă este de regulă non-alergic.

Astmul se *amelioarează în adolescență* în 50% din cazuri, de frecvent *reapare* (în 30%), dar în aceste cazuri alergია este de mică importanță. În unele cazuri cu astm cronic sever se instalează *obstrucția bronșică ireversibilă*, cu un prognostic rezervat din cauza scăderii constante ale funcțiilor pulmonare.

Factorii de risc

Factori predispozanți

În astm, este foarte caracteristică *creșterea reactivității* bronșice la o serie de stimuli care pot declanșa simptomele. Unii stimuli provoacă atacul (favorizanți), alții agravează boala (cauzali).

Factori cauzali

Frecvent, inflamația este indusă prin mecanism *alergic* (astm alergic, atopic, extrinsec). Sensibilizarea este mai des întâlnită la acarieni și pisică, și mai rar la mușegai, câine și polen.

Datele referitoare la alți factori cauzali posibili, ca sensibilizantii profesionali, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene, unii aditivi alimentari și infecțiile virale a căilor aeriene sunt contradictorii.

În majoritatea cazurilor factorul cauzal rămâne însă necunoscut (astm intrinsec).

Factori favorizanți

Prezența acestora favorizează apariția bolii sub acțiunea factorilor cauzali. Cei mai importanți sunt aerul rece, hiperventilația, efortul fizice, râsul, emoțiile, medicamentele beta-blocante, refluxul esofagian, fumatul activ și pasiv, poluarea

atmosferică (ozon, NO₂ și SO₂), infecțiile virale.

Patogenia astmului

Simptomele se datorează *obstrucției bronșice* variabile, recurente. Bronhoobstrucția este rezultatul participării unor mecanisme neurogenice asupra bronșiilor hiperreactive din cauza inflamației cronice a mucoasei.

Inflamația

Mecanismul de inducere a inflamației este cunoscut exact numai în astmul alergic, în care rolul principal îl au *mediatorii* eliberați din mastocitele activate de reacția alergen-IgE specifică fixată pe membrana celulară.

Histamina, factorul de agregare trombocitar (PAF), unele leucotriene și prostaglandine eliberate sunt răpunzătoare de obstrucția bronșică imediată.

Triptaza, leucotrienele și citokinele cauzează migrarea în submucoasă a celulelor inflamatoare (în special *eozinofile* și *limfocite T*), creșterea numărului și activarea limfocitelor B secretoare de IgE, a macrofagelor și a mastocitelor, creșterea expresiei moleculelor de adeziune și scăderea raportului Th1/Th2. Prin aceste mecanisme la nivel local gama mediatorilor proinflamatori și a factorilor chemotactici se amplifică și eliberarea lor crește în defavoarea mediatorilor protectivi, iar *chemotaxis*-ul celulelor proinflamatoare devine permanent. Astfel, peste o anumită limită a acțiunii factorilor cauzali, inflamația se poate *perpetua* și *accentua*.

Inflamația indusă de stimuli specifici (cauzativi) duce la o creștere a reactivității bronșice, bronhoobstrucția fiind declanșabilă și de o multitudine de stimuli nespecifici. Aceasta se numește *hiperreactivitate bronșică*.

Morfopatologia

În astm inflamația bronșică duce la un infiltrat caracteristic cu eozinofile activate, distrucție a epitelului, edem al mucoasei, hipersecreție de mucus, care se asociază scăderii *clearance*-ului mucociliar și explică dopurile din mucus la autopsia bolnavilor cu astm fatal.

În astmul cronic se constată îngroșarea membranei bazale, fibroza subepitelială, hipertrofia musculaturii netede și hiperplazia glandulară. Aceste modificări sunt responsabile de ireversibilitatea obstrucției care se instalează după câteva decenii de evoluție a bolii.

Fiziopatologia

Spasmul musculaturii netede, edemul, inflamația și dopurile de mucus sunt cauza modificărilor cele mai importante din astm: *îngustarea* căilor respiratorii și *creșterea rezistenței la flux*.

Pentru învingerea rezistențelor crescute este necesară intrarea în acțiune a musculaturii expiratorii accesorii. Creșterea presiunii asupra peretelui bronhoalveolar închide bronșiile distale, aerul este prins ca în *capcană* ('trapping'), ducând la *hiperinflația* pulmonară. Obstrucția este parțial compensată de prelungirea expirului.

În atacul de astm hipoxia provoacă creșterea frecvenței respiratorii. *Hiperventilația* duce la scăderea PaCO₂ (*hipocapnie*). În atacul foarte sever cu insuficiență respiratorie și hipoventilație PaCO₂ crește (*hipercanie*).

Hipoxia este constantă datorită alterării indicelui ventilație/perfuzie, PaO₂ corelându-se strâns cu severitatea atacului.

Simptome

Din punct de vedere clinic, astmul este caracterizat de bronhoobstrucție, care este (1) *variabilă*; (2) *reversibilă*; și (3) *ușor declanșabilă*. Acestea se pot aprecia prin anamneză, sunt sprijinite de examenul clinic și la nevoie prin teste, dintre care înregis-

trarea zilnică a fluxului expirator de vârf este cel mai important.

Criza de astm este descrisă ca episoade recurente de constricție toracică, dispnee expiratorie, șuierături (*wheezing*) cu tonalitate muzicală, expectorație vâscoasă în cantitate redusă, tuse. În cazurile ușoare, singurul simptom poate fi tusea. Simptomele se ameliorează fie spontan, fie la tratament. Între crize pacientul poate fi complet asimptomatic.

Atacul de astm (*exacerbarea* astmului) este caracterizat de creșterea duratei, intensității și frecvenței crizelor. Simptomele nu dispar complet între crize și crește consumul de medicamente. Febra sau subfebrilitatea indică în majoritatea cazurilor o infecție virală intercurrentă.

Termenul de stare de rău astmatic (atac sever și prelungit de astm care nu reacționează la adrenalină) a fost înlocuit cu termenul de *exacerbare severă de astm cu iminență de stop respirator*.

Cele două tipuri de triggeri care pot declanșa criza au fost menționați anterior.

Examenul clinic

În *criză* se constată expir prelungit, hiper-sonoritate toracică, raluri sibilante și romflante.

În *formele severe* în ordinea severității se instalează neputința de a vorbi fluent propoziții, apoi cuvinte, ortopneea cu folosirea mușchilor respiratori accesorii, tahipnea, tahicardia, dispariția șuierăturilor și a ralurilor sibilante, cianoza, agitația, pulsul paradoxal, confuzia și pierderea conștienței.

Examinări paraclinice

Testele de laborator. În general, acestea nu sunt foarte utile. *Numărul de eozinofile* sanguine poate fi util în diferențierea astmului de BPCO, dar la 50% dintre astmatici este în limite normale. Numărul de eozinofile se corelează grosier cu severitatea bolii, valori ridicate indicând necesitatea corticoterapiei.

Presiunea gazelor sanguine (PaO_2 , $PaCO_2$) se modifică numai în formele grave.

Examenul radiologic toracic indică modificări numai în caz de atac sever (semnele hiperinflației) sau în complicații (pneumo-torace, cord pulmonar cronic).

Testarea cutanată alergologică este utilă în aprecierea implicării atopiei.

Testele funcționale respiratorii sunt utile pentru confirmarea suspiciunii, aprecierea severității astmului și răspunsului la tratament.

VEMS este indicatorul cel mai important al severității bronhoobstrucției. Se determină prin spirometrie.

Determinarea *fluxului expirator de vârf* (PEF) cu un dispozitiv simplu și ieftin (*'peak flow meter'*) oferă o alternativă comodă și ieftină de monitorizare la domiciliu, cu semnificație similară *VEMS*-ului. Fișa valorilor PEF permite medicului o informare rapidă și precisă despre boală, și este recomandabil ca fiecare astmatic să dispună de un dispozitiv personal.

Testul de bronhodilatație la betastimulente inhalative reprezintă o metodă rapidă de încadrare diagnostică. Evaluarea răspunsului se poate face atât prin determinarea *VEMS*-ului, cât și a PEF. Testul este pozitiv la creșteri > 20% față de valorile de referință.

Testele de provocare bronșică sunt rar necesare în practică. Sunt utile în astmul atipic. Cei mai frecvenți stimuli folosiți sunt histamina, metacolina și efortul. Testul impune valori bazale aproape de cele normale. Proba se consideră pozitivă la scăderi cu > 20% a valorilor de referință.

Forme clinice

Astmul alergic debutează în majoritatea cazurilor sub vârsta de 40 de ani. Anamneza sugerează de obicei *legătura temporală sau spațială* dintre simptome și expunerea la alergene.

De exemplu, în cazul alergiei la acarieni și la fungi crizele apar de obicei noaptea, în încăperi umede, întunecate, cu multe captatoare de praf. Se asociază frecvent cu rinită perenă. În cazul alergiei la polen simptomele apar sezonier și se asociază obligatoriu cu rinoconjunctivă.

Astmul profesional este datorat unor alergeni, haptene sau iritanți chimici profesionali. Simptomele apar la locul de muncă sau tardiv după terminarea expunerii, fiind caracteristică accentuarea progresivă a simptomelor în cursul săptămânii.

Astmul indus de efort. 90% dintre astmatici prezintă bronhoobstrucție indusă de efort. În unele cazuri poate fi singura manifestare a astmului, mai ales la copii și tineri. Astmul indus de efort se manifestă cu *wheezing* la 10-15 minute *după* încetarea alergatului. Înotul este însă bine tolerat. Nu trebuie confundată cu dispneea de efort a bolnavilor cu bronhoobstrucție preexistentă efortului, care se manifestă la eforturi mici.

Astmul cu intoleranță la aspirină (și alte medicamente antiinflamatoare nesteroidice) debutează la adult și se asociază deseori cu polipoză nazală și/sau sinuzită cronică. De obicei este o formă *severă* și evoluează frecvent spre corticodependență.

Diagnosticul

Variabilitatea obstrucției bronșice este caracteristica principală a astmului.

O *anamneză convingătoare* de respirație șuierătoare recurentă, de obicei dar nu întotdeauna descrisă ca dispnee, poate fi suficientă pentru diagnostic.

În cazul în care *anamneza nu este decisivă* este necesară demonstrarea bronhoobstrucției și reversibilitatea acesteia. În *prezența obstrucției bronșice*, apreciată prin raluri sau măsurarea VEMS sau PEF, un test pozitiv de bronhodilatatie este suficient pentru stabilirea diagnosticului.

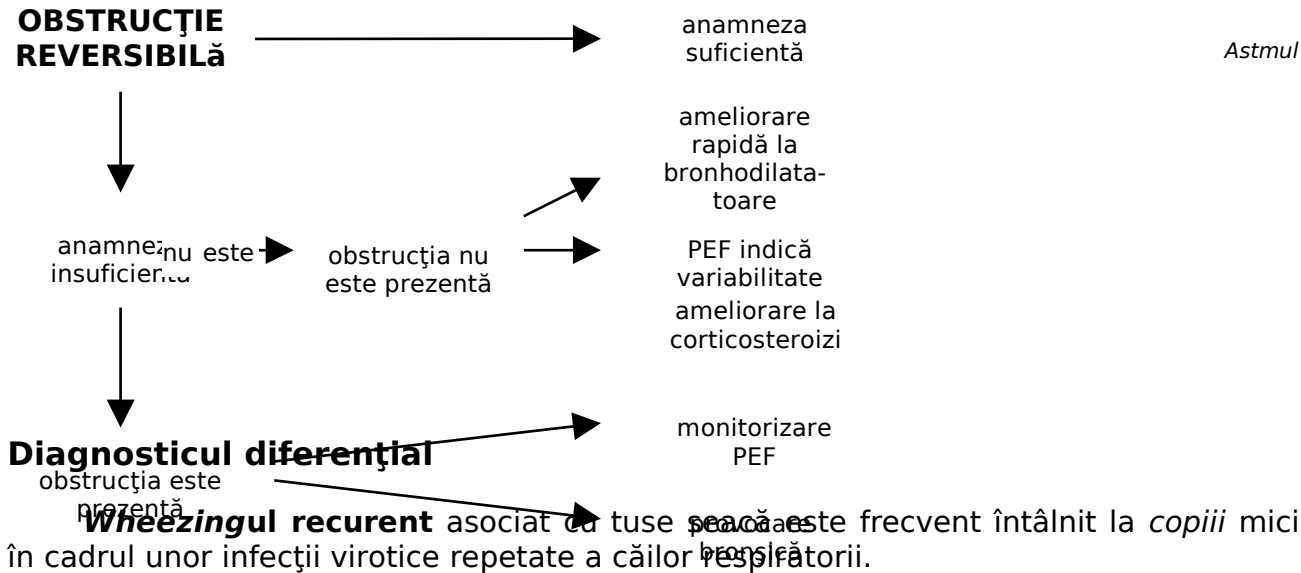
Când rezultatul testului de bronhodilatatie nu este concludent se recurge la demonstrarea variabilității spontane a obstrucției bronșice prin *monitorizarea PEF*. Diagnosticul se mai poate stabili și pe baza unei *probe cu corticosteroizi de 7 zile*, cu reevaluarea funcțiilor respiratorii.

În cazul în care *obstrucția bronșică este absentă* în momentul consultației, se recurge la *monitorizare PEF* sau se indică testul de *provocare bronșică*. Acest algoritm este redat în figura 8.1

Figura 8.1



OBSTRUCȚIE REVERSIBILĂ



Corpul străin intrabronșic cauzează obstrucția mecanică a căilor aeriene și se poate manifesta prin *wheezing* și tuse. Dispneea este predominant inspiratorie. Curba flux-volum are un aspect caracteristic. Radiografia toracică și bronhoscopia stabilesc de obicei diagnosticul.

Bronhopneumopatia cronică obstructivă deseori poate fi greu diferențială de astm. Simptomele pot fi similare și se pot ameliora semnificativ la bronhodilatatoare. În astm dispneea apare frecvent în repaus, iar în BPCO la efort. Fumatul este frecvent prezent în anamneza BPCO. Răspunsul la betastimulente inhalatorii și steroizi este net în astm, iar în BPCO slab sau moderat, obstrucția fiind de obicei ireversibilă. La bolnavii fumători de vârstă medie este uneori dificil de diferențiat sigur cele două afecțiuni bronșice.

Aprecierea severității

Cu scopul standardizării tratamentului medicamentos, astmul este clasificat în *patru trepte de severitate*, definite prin frecvența și gravitatea simptomelor diurne și nocturne și prin modificarea unor parametrii respiratori funcționali (tabelul 8.1).

Această clasificare este recomandată de The Global Strategy for Asthma Management and Prevention Workshop organizat de

Tabelul 8.1

	Simptome	Simptome nocturne	PEF față de ideal Variabilitate PEF
TREAPT A 4 Sever Persistent	permanente activitatea fizică limitată	frecvente	$\leq 60\%$ $> 30\%$
TREAPT A 3 Moderat Persistent	zilnice exacerbările afectează activitatea fizică	>1 pe săptămână	60 -80% $> 30\%$
TREAPT A 2 Ușor Persistent	cel puțin de 2 ori pe săptămână dar nu zilnic	>2 pe lună	$\geq 80\%$ 20-30%
TREAPT A 1	mai puțin de 1		$\geq 80\%$

Intermitent	pe săptămână asimptomatic, PEF normal între crize	≤ 2 pe lună	<20%
--------------------	--	-------------	------

NHLBI și WHO în 1995 în cadrul programului *Global Initiative for Asthma* (GINA).

În cazul atacului de astm, severitatea este apreciată pe baza câtorva parametrii clinici și funcționali. Tabelul 8.2 prezintă criteriile de severitate a exacerbărilor.

Tratamentul

Astmul *nu poate fi vindecat*.

Scopul tratamentului este obținerea controlului, care este definit prin:

- simptome minime sau absente
- exacerbări rare și de severitate redusă absența solicitărilor serviciului de urgență
- necesar minim de bronhospasmodice cu acțiune de scurtă durată
- funcție respiratorie (aproape) normală
- viață normală fără limitarea activității fizice
- medicație fără efecte secundare sau minime

Controlul astmului poate fi *realizat* prin:

- identificarea și evitarea factorilor cauzali și a *trigger*ilor
- tratament medicamentos adecvat de lungă durată
- tratamentul prompt al exacerbărilor
- educarea pacientului

Identificarea și evitarea factorilor cauzali și a *trigger*ilor

Este esențială pentru controlul astmului. Prin evitarea sau diminuarea expunerii la alergene și iritanți pot fi prevenite simptomele și exacerbările și necesarul de medicamente poate fi redus substanțial. Măsurile de evicție a expunerii la diferite alergene inhalative sunt prezentate în capitolul 3.

Imunoterapia specifică poate fi utilă în astmul alergic la polen, acarieni, peri de animale, în cazurile în care măsurile de evicție nu pot fi respectate în totalitate, dar nu le poate înlocui.

Tabelul 8.2

	Ușoară	Moderată	Severă	Iminență de stop respirator
Dispnee	la mers poate sta culcat	vorbind preferă șezutul	în repaus aplecat înainte	
Vorbire în	fraze	expresii	cuvinte	
Comportament	poate fi agitat	de regulă agitat	de regulă agitat	confuz
Frecvența respirației	crescută	crescută	deseori >30/min	
Folosirea mușchilor accesorii	de regulă nu	de regulă da	da	mișcări toraco-abdominale paradoxale
Wheezing	moderat	accentuat	de regulă accentuat	absent
Frecvența	<100/min	100-120/min	>120/min	bradicardie

cardiacă				
Puls paradoxal	absent <10 mmHg	poate fi prezent 10-25 mmHg	frecvent prezent >25 mmHg	absența indică oboseala mușchilor respiratori
PEF după bronhodilatator față de ideal sau valoarea personală maximă	>80%	60-80%	<60% sau (<100 l/min) răspunsul persistă <2 ore	
Pa O₂ și/sau Pa CO₂	normal <45 mmHg	>60 mmHg <45 mmHg	<60 mmHg posibil cianoză >45 mmHg posibil insuficiență respiratorie	
Sa O₂	>95%	91-95%	<90%	

Fumatul, chiar și pasiv trebuie evitat cu strictețe.

Efortul este permis în funcție de toleranța individuală. Bronhospasmul poate fi prevenit cu administrarea cu 15-30 minute înainte de efort a unei doze de beta₂-mimetic inhalativ sau cromoglicat disodic.

Tratamentul medicamentos

Două principii terapeutice

În principiu, dispunem de două tipuri de medicamente antiastmatice: *antiinflamatoare* și *bronhodilatatoare*. Nu demult, bronhodilatatoarele au fost utilizate ca medicamente de primă linie și corticosteroizii inhalativi au fost priviți cu suspiciune. Acum situația s-a schimbat, Raporturile Consesului Internațional recomandând tratamentul antiinflamator chiar și în astmul ușor și avertizează asupra tratamentului regulat cu bronhodilatatoare. În prezent tratamentul de fond constă din medicația antiinflamatoare, iar bronhodilatatoarele sunt indicate numai la nevoie.

Este preferată calea *inhalativă* datorită efectului mai rapid, a eficacității crescute și a efectelor secundare reduse.

Tratamentul inhalativ se aplică prin:

1. *Aerosoli presurizați dozați* (cu sau fără *spacer*). Medicamentul este suspendat în freon sau CFC și este eliberat sub formă de pulbere micronizată. Necesită însușirea corectă a tehnicii.

*Spacer*ele sunt camere de inhalare care se interpun între *spray* și cavitatea bucală cu scopul facilitării inhalației aerosolului și diminuării efectelor secundare legate de depunerea substanței active în cavitatea bucală.

2. *Aerosolii de pulbere uscată* sunt tot mai populari fiind mai ușor de folosit, nefiind necesară coordonarea apăsării inhalatorului cu inspirația.

3. *Aerosolii apoși nebulizați* sunt indicați în astmul acut sever în condiții de spital. Utilizarea la domiciliu este limitată de costul ridicat, doza mai mare eliberată, dozajul imprecis și durata mai mare a administrării.

Dispozitivul se alege în funcție de vârsta, nivelul de educație al pacientului și severitatea obstrucției bronșice. Instruirea folosirii aerosolilor presurizați dozați necesită răbdare și verificarea corectitudinii tehnicii la fiecare consultație.

Medicația preventivă pe termen lung

1. **Corticosteroizii** au un spectru antiinflamator larg, fiind motivul efectului benefic în astm. Principalii reprezentanți pentru administrarea inhalativă sunt beclometazon, budesonid, fluticazon, triamcinolon, iar pentru terapia sistemică

prednison, prednisolon, metilprednisolon, dexametazon.

Corticoterapia inhalativă. La administrarea *inhalativă efectele secundare sunt minime*. Candidiaza bucală poate fi prevenită prin folosirea *spacer*-elor și clătirea gurii după administrare. Se tratează cu antimicotice și nu impune oprirea tratamentului. Supresia suprarenală este minimă chiar la doze peste 1,5 mg/zi.

Tratamentul preventiv cu corticosteroizi topici reprezintă *cea mai eficientă terapie a astmului*. Eficiența este ridicată înlocuind la majoritatea pacienților steroizii orali.

Tratamentul se administrează de 2 ori pe zi, cu avantajul de a putea fi aplicat acasă.

În astmul ușor/moderat se folosesc *doze mici* (0,2-1 mg/zi), iar în cel moderat/sever *doze mari* (1,2-2 mg/zi) existând o corelație strânsă doză-efect. Inhalația a 1 mg este echivalentă cu 40 mg prednison oral.

Efectul asupra simptomelor începe la câteva zile de tratament, eficacitatea maximă stabilindu-se la 3-6 luni de administrare.

În caz de infecții ale căilor aeriene, astm sever acut, la tratamentul inhalativ este necesară *suplimentarea* pe o perioadă scurtă (în jur de 2 săptămâni) a steroizilor orali, deoarece penetrarea steroizilor inhalativi este diminuată.

Corticoterapia sistemică îndelungată se asociază întotdeauna cu efecte secundare severe, de aceea rămâne de *ultimă instanță*, și întotdeauna asociată corticoterapiei inhalative. Dozele inițiale sunt mai mari, doza de întreținere este doza minimă care controlează simptomele. Se pot administra zilnic sau la 2 zile. Din fericire numărul acestor cazuri a scăzut mult în ultimul timp.

Efectele secundare ale administrării de durată sunt sindromul Cushing (`față de lună plină`, hirsutism, acnee, obezitate de tip central, striuri abdominale, atrofie cutanată, atrofie musculară, întârzierea cicatrizării), osteoporoza, hipertensiunea arterială, diabetul, cataracta. Nu cauzează ulcer decât dacă se asociază antiflogistice nesteroidice.

La întreruperea bruscă a tratamentului îndelungat pot să apară simptome de dependență: adinamie, depresie, mialgii și artralгии.

2. **Cromoglicatul disodic și nedocromilul** au proprietăți antiinflamatorii slabe/moderate. Se administrează numai pe cale inhalativă. Necesită aplicare regulată de 4 ori pe zi.

Este indicat în tratamentul *profilactic* înainte de expunere la alergene și în astmul indus de efort. Este de obicei eficient la pacienții alergici tineri cu astm ușor și mediu. În astmul cronic sever și non-alergic eficacitatea este slabă.

Are un profil de siguranță mare, dar este net inferior steroizilor inhalativi.

3. **Beta₂-mimeticele cu acțiune de lungă durată** sunt reprezentate de preparate inhalative ca salmeterolul și formoterolul și tabletele cu absorbție prelungită de salbutamol și terbutalină. Au acțiune bronhodilatatoare prelungită (peste 12 ore) prin stimularea receptorilor beta₂.

Sunt foarte eficiente în controlul simptomelor *nocturne*. Nu se administrează în monoterapie, necesitând terapie de fond cu corticosteroizi inhalativi. Medicația crizelor necesită suplimentare cu un betastimulent cu acțiune scurtă.

Administrarea per orală este mai puțin eficientă. Efectele secundare includ stimularea cardiovasculară, anxietatea, pirosusul, tremorul și cefalea.

4. **Teofilina cu absorbție prelungită** are efect bronhodilatator moderat pe termen lung cu debut în câteva ore. Acțiunea antiinflamatorie nu este bine documentată. Efectele secundare sunt de obicei moderate și destul de frecvente și includ grețuri și vărsături. La concentrații serice ridicate pot apărea convulsii, tahicardie și aritmii și de aceea este recomandat monitorizarea nivelului seric.

Sunt indicate mai ales în controlul simptomelor nocturne.

5. **Ketotifenul** are proprietăți antialergice (prin inhibarea activării mastocitului). În astm, documentarea efectului *nu este convingătoare*, de aceea prescrierea acestuia nu este recomandată.

Medicația simptomatică cu acțiune rapidă

Această grupă cuprinde medicamente destinate pentru ameliorarea rapidă a simptomelor (crizelor de astm).

1. **Beta₂-mimeticele cu acțiune de scurtă durată** au acțiune bronhodilatatoare rapidă, dar de scurtă durată (4-6 ore). Stimulează receptorii beta₂ adrenergici. Sunt reprezentate de albuterol, fenoterol, salbutamol, terbutalin, metaproterenol. Se pot administra inhalativ sau sistemic. Administrarea inhalativă asigură un efect mai rapid și mai intens și efecte secundare mai puțin importante. Este medicația *preferată* pentru ameliorarea rapidă a simptomelor.

2. **Anticolinergicele** reprezentate de bromura de ipratropiu și bromura de oxitropiu se administrează exclusiv pe cale inhalatorie. Au efect bronhodilatator rapid și de scurtă durată, dar mai puțin exprimat în comparație cu beta₂-mimeticele. Se poate asocia acestora. Efectele secundare sunt minime.

3. **Teofilina**, aminofilina și miofilina administrate sistemic au acțiune bronhodilatatoare slabă, cu acțiune mai prelungită față de beta₂-mimetice. Efectele secundare sunt similare cu cele ale preparatelor cu absorbție prelungită.

În multe spitale teofilina a fost complet înlocuită cu betastimulente inhalative și intravenoase.

4. **Adrenalina** se folosește rar, chiar și în tratamentul exacerbărilor severe prelungite.

Tratamentul medicamentos pe termen lung

Tratamentul medicamentos e stabilit în *patru trepte în funcție de severitate*.

Tratamentul se inițiază la treapta corepunzătoare severității.

Dacă se obține controlul simptomatologiei pe o perioadă de cel puțin trei luni se continuă după schema de tratament a treptei imediat inferioare (*step down*). Dacă după o lună de tratament controlul nu este obținut și pacientul respectă recomandările de tratament și de evitare a *triggerilor* se continuă cu schema de tratament a treptei superioare (*step up*).

Schemele de tratament pe termen lung al astmului sunt prezentate de tabelul 8.3.

Tratamentul atacului de astm

Atacul de astm *poate fi fatal*. Astfel, este necesară aprecierea corectă a severității atacului și tratamentul agresiv adecvat.

Pacienții cu *risc crescut la deces* prin de astm sunt cei care:

- au încetat recent utilizarea corticosteroizilor pe cale sistemică
- au fost internați în spital sau au apelat serviciul de urgență în ultimul an
- au antecedente de afecțiuni psihiatrice
- au demonstrat complianță scăzută la tratament

Tabelul 8.3

TRATAMENT	
Preventiv pe termen	Ameli

	lung	oară e rapidă
TREAPT A 4 Sever Persistent	<ul style="list-style-type: none"> •Corticosteroid inhalativ 800-2000 µg/zi •Bronhodilatator de lungă durată (β₂-mimetic de lungă durată, teofilină cu absorbție prelungită) •Corticosteroid per os 	<ul style="list-style-type: none"> •β₂-mimetic inhalativ de scurtă durată la nevoie
TREAPT A 3 Moderat Persistent	<ul style="list-style-type: none"> •Corticosteroid inhalativ 800-2000 µg/zi •Bronhodilatator de lungă durată (β₂-mimetic de lungă durată, teofilină cu absorbție prelungită) 	<ul style="list-style-type: none"> •β₂-mimetic inhalativ cu acțiune de scurtă durată maximum 3-4 ori/zi
TREAPT A 2 Ușor Persistent	<ul style="list-style-type: none"> •Corticosteroid inhalativ 200-500 µg/zi, cromoglicat, nedocromil sau teofilină cu absorbție prelungită •la nevoie se crește doza de corticosteroid inhalativ până la 800 µg/zi sau se adaugă (în caz de simptome nocturne) bronhodilatatoare de lungă durată (β₂-mimetic de lungă durată, teofilină cu absorbție prelungită) 	<ul style="list-style-type: none"> •β₂-mimetic inhalativ cu acțiune de scurtă durată maximum 3-4 ori/zi
TREAPT A 1 Intermitent	<ul style="list-style-type: none"> •nu este necesar 	<ul style="list-style-type: none"> •β₂-mimetic inhalativ acțiune de scurtă durată la nevoie, cel mult o dată pe săptămână •β₂-mimetic sau cromoglicat inhalativ înainte de efort sau expunere la alergene

Pacientul necesită *îngrijire medicală imediată* dacă:

- atacul este sever (tabelul 8.2)
- răspunsul la tratamentul bronhodilatator inițial nu este prompt
- nu se ameliorează în 2-6 ore după inițierea tratamentului cu corticosteroizi sistemici
- starea se deteriorează

Tratamentul atacului include:

- inhalare de beta₂-agoniști, în doze adecvate și repetate la nevoie
- corticosteroizi administrați pe cale sistemică în atacul moderat sau sever
- oxigenoterapie în caz de hipoxie, ventilație mecanică în iminența de stop respirator (tabelul 8.2)

- teofilina nu este recomandată în completarea dozelor mari de beta₂-agoniști; nu aduce beneficiu suplimentar, iar efectele secundare pot fi severe la pacienții cu tratament cronic
- beta₂-agoniștii pe cale parenterală și adrenalina se administrează în caz de atac sever

Nu sunt recomandate pentru tratamentul atacului de astm:

- antibioticele, dacă nu sunt semne certe de infecție bacteriană concomitentă
- mucoliticele pot agrava tusea
- sedativele trebuie strict evitate
- fizioterapia toracică cauzează disconfort
- hiperhidrarea

Educarea pacientului

Controlului astmului necesită *implicarea activă a pacientului* care trebuie să înțeleagă natura afecțiunii, riscurile și posibilitățile de tratament precum și necesitatea colaborării pe durată lungă.

Pacientul *trebuie să învețe* folosirea corectă a tratamentului inhalativ, diferențele dintre medicația simptomatică și cea preventivă de lungă durată și dozele. Aceste cunoștințe trebuie verificate la fiecare consultație.

9. Conjunctivitele alergice

Conjunctivitele alergice se pot manifesta izolat sau în cadrul unor manifestări alergice sistemice.

Clasificare

Alergia oculară include:

- conjunctivita alergică acută
- conjunctivita alergică cronică
- keratoconjunctivita atopică
- keratoconjunctivita vernală
- conjunctivita cu papile gigante
- conjunctivita de contact

Incidența cea mai mare o au conjunctivitele alergice sezoniere și perene.

Diagnosticul diferențial

Conjunctivitele alergice trebuie să fie diferențiate de:

- conjunctivitele infecțioase (cu bacterii, virusuri, chlamidii)
- blefaroconjunctivite
- keratoconjunctivita *sicca*
- acneea rosacee

Forme de conjunctivită alergică

Conjunctivita alergică acută (CAA), de obicei bilaterală, este reprezentată în principal de *conjunctivita sezonieră* din polinoză, cea mai frecventă conjunctivită alergică. Acuzele majore constau în: prurit ocular, lăcrimare, vedere încețoșată. Prezența *pruritului* ocular este deosebit de semnificativă pentru diagnostic. Retrocedează rapid după încetarea expunerii la alergen.

Obiectiv se constată conjunctive hiperemice, edemațiate, edem palpebral. De obicei cornea nu este modificată. Bolnavii cu CAA pot prezenta în antecedentele familiale și personale rinită, astm și dermatită alergică. Testele cutanate sunt de obicei intens pozitive.

Conjunctivita alergică cronică (CAC) este cauzată de *alergene perene* (în special *Dermatophagoides pteronissinus*). Apare cu precădere la adulți. Antecedentele, simptomele și semnele clinice seamănă cu cele din CAA, putându-se asocia secreție de mucus și fotofobie.

Keratoconjunctivita atopică (KCA) debutează de obicei în adolescență. Este perenă, cu exacerbări iarna. Există o corelație strânsă între KCA și *dermatita atopică*. Acuzele principale constau în senzația de arsură oculară, fotofobie și prurit ocular.

Obiectiv se constată puncte superficiale de cheratită și infiltrate corneene superficiale. Se pot complica cu blefaroconjunctivită, cataractă, ulcere și neovascularizație corneană cu tulburări de vedere severe.

Keratoconjunctivita vernală (KCV) este simptomatică de primăvara până toamna. Apare mai ales la *copii*. Pruritul este intens și permanent.

La examenul clinic se observă hiperemie minimă, papile mari, inegale. Prezența *mucusului elastic* este patognomonică. În zona noastră este *rară*, fiind mai frecventă în regiunile geografice calde. Este o afecțiune atopică, dar non-alergică. Corespunde *dermatitei atopice*, evoluția naturală fiind similară: debut în copilărie și regresie în 5-

10 ani.

Conjunctivita cu papile gigante (CPG) are la bază o inflamație cronică cauzată de *lentilele de contact* și protezele oculare. Ipoteza hipersensibilității nu este unanim acceptată. Pacienții cu CPG prezintă discomfort, durere și prurit ocular după îndepărtarea lentilelor și protezelor, lăcrimare.

Obiectiv se constată hiperemie, secreții mucoase vâscoase, *papile* și *foliculi giganți*, uniformi și turtiți cu localizare pe pleoapa superioară.

Conjunctivita de contact este cauzată cel mai des de săpunuri, detergenți, creme, loțiuni și *cosmetice*. De obicei diagnosticul este *simplu* deoarece reacția conjunctivală apare la scurt timp după contact și este repetitivă. Deseori, diagnosticul este stabilit de pacient. Conjunctivita de contact mai poate fi cauzată de *medicamente topice*: antibiotice, antiinflamatorii, antihistaminice, vasoconstrictoare, pentru glaucom.

Trebuie suspectată ori de câte ori la instituirea unui nou tratament acuzele pacientului se agravează. După întreruperea contactului cu factorul incitant acuzele retrocedează doar după un interval de latență.

Tratamentul

- evitarea alergenului
- comprese reci (ameliorează semnificativ simptomele, în special pruritul)
- aplicarea ‘lacrimilor artificiale’ (asigură îndepărtarea și diluarea alergenelor cu care ochiul a ajuns în contact)
- decongestionant local
- antihistaminice administrate pe cale generală sau local (de ex. levocabastina)
- cromoglicat disodic (are efect maxim după 15 zile)
- imunoterapia (în conjunctivitele alergice sezoniere și perene asociate cu rinită sau astm)
- antiflogistice nesteroidice (pot fi eficiente în conjunctivitele cronice)
- corticosteroizi topici (indicați numai în situații severe și persistente; este un tratament de ultimă instanță și doar pentru cure de scurtă durată).

10. Anafilaxia

Definiție

Termenul de anafilaxie se referă la o reacție alergică *generalizată* care rezultă în urma unei reacții imunologice de *hipersensibilitate de tip I*.

Fiziopatologia

Activarea *IgE* de pe suprafața mastocitelor sau bazofilelor produce eliberarea de *mediatori* (histamină, prostaglandine, leucotriene, factor de activare trombocitar etc.), care induc creșterea permeabilității vasculare, relaxarea musculaturii netede vasculare și contracția musculaturii netede bronșice.

Această secvență fiziopatologică produce *manifestările clinice* ale anafilaxiei: urticarie, angioedem, prurit, eritem, edem laringian (dispnee, stridor), bronhospasm (tuse, dispnee, respirație șuierătoare), vărsături, diaree, crampe abdominale, hipotensiune, șoc, stop cardiorespirator și deces.

Anafilaxia reprezintă cea mai *severă* manifestare a reacției alergice și trebuie considerată întotdeauna o *urgență* medicală.

Reacțiile anafilactoidice sunt identice din punct de vedere clinic, dar nu sunt mediate de *IgE*.

Clasificarea reacțiilor anafilactice și anafilactoidice:

1. Mediate de *IgE*
 - A) Proteine
 - antiseruri (ex. antitetanic, antidifteric)
 - hormoni, enzime (ex. insulină, ACTH, chimotripsină, streptokinază)
 - venin (himenoptere)
 - extracte alergice (ex. polen, venin)
 - vaccinuri (ex. antitetanic, antigripal, anti-rujeolic)
 - alimente (legume și fructe proaspete, nuci, lactate, ovalbumină, pește)
 - latex
 - B) Polizaharide (ex. dextran)
 - C) Haptene
 - antibiotice (ex. penicilină, streptomycină, cefalosporine, tetraciline, nitrofurantoin)
 - vitamine (ex. tiamina)
 - anestezice locale (ex. lidocaina)
 - diverse (cisplatina, ciclofosfamida)
2. Mediate de complement și complexe imune (ex. transfuzii și administrarea de gamaglobulină standard la pacienții cu deficit total de *IgA*)
3. Mediate de acidul arahidonic (ex. aspirina și alte medicamente antiinflamatoare nesteroidice)
4. Prin degranulare mastocitară directă (ex. opiacee, substanțe de contrast iodate, dextran, hidralazină, daunorubicină)
5. Prin factori fizici
 - anafilaxia la efort
 - urticaria la frig și colinergică

6. Idiopatice

Manifestarea clinică

Simptomatologia șocului anafilactic este variabilă, de la prurit, *flush* la deces în câteva minute.

Simptomele inițiale apar în medie în 10 minute, iar majoritatea lor în prima oră de la expunere. Acestea constau din stare generală alterată, prurit cutanat și al mucoaselor, valuri de căldură, eritem, anxietate, dezorientare, pierderea conștienței, pierdere involuntară de fecale și urină, puls rapid și slab, TA scăzută sau nemăsurabilă.

Simptomele cutanate (prurit, *flush*, urticarie, angioedem, edem al mucoaselor) durează de obicei până la 24 ore.

Simptomele respiratorii (dispnee până la asfixie prin edem larigian și bronhoobstrucție) sunt responsabile de 2/3 din decese.

Simptomele cardiovasculare (tahicardie, hipotensiune arterială și șoc hipovolemic, aritmii cardiace, infarct miocardic) sunt responsabile de 1/3 din decese.

Simptomele gastrointestinale sunt mai puțin importante: grețuri, vărsături, colici abdominale și diaree.

Simptomele neurologice (cefalee, convulsii, sincopă, pierderea conștienței) sunt de obicei secundare modificărilor respiratorii și cardiovasculare.

Simptomele respiratorii, cutanate, cardiovasculare și digestive pot să apară izolat sau în combinații.

Diagnostic

Diagnosticul se pune pe *simptomatologia* și *anamneza* de obicei sugestivă pentru expunerea la o substanță străină.

Uneori testele cutanate pot fi utile în precizarea sau confirmarea cauzei. Examinările de laborator rareori sunt relevante (triptaza serică și histamina serică sau urinară crescute).

Diagnosticul diferențial

Anafilaxia pune probleme de diagnostic diferențial cu:

- boli cardiovasculare (embolia pulmonară, aritmiile cardiace, tamponada cardiacă)
- epilepsia
- hipoglicemia
- reacția vagovagală
- sindromul carcinoid
- alte cauze de șoc
- chistul hidatic rupt
- aspirarea de corp străin
- intoxicații acute
- *globus hystericus*, sindromul Münchhausen.

Tratamentul

Recunoașterea rapidă și *tratamentul agresiv* reprezintă cheia succesului terapeutic și decide deseori prognosticul.

În primul rând se evaluează rapid permeabilitatea căilor respiratorii, activitatea cardiacă și TA. Bolnavul se pune în *poziție Trendelenburg*.

Medicația de bază o reprezintă *adrenalina* 1:1000 administrată sc (0.3-0.5 ml la

adult și 0.01 ml/kgc la copil). În caz de înțepătură de insecte se administrează și local. Se poate repeta, în funcție de TA, la 15-20 minute. În colaps și șoc se poate administra și iv 1:10000 (4 μg/minut).

În cazurile în care poarta de intrare a alergenului este la membre se aplică *garou*, cu eliberarea timp de 1-2 minute la 10 minute.

A doua categorie de droguri administrate sunt *H₁-antihistaminicele* pe durata primelor 48 ore. În hipotensiuni persistente se administrează și *H₂-antihistaminice* injectabile (ranitidină, cimetidină).

În caz de hipoxie se instituie și *oxigenoterapia*.

*Soluțiile cristaloid*e iv se administrează în ritm rapid până la restabilirea TA (3-4000 ml/zi, 500-2000 în prima oră).

În crizele bronhoobstructive se suplimentează cu *aminofilină iv* și *betastimulante*.

Dopamina este indicată în cazurile de hipotensiune arterială persistentă, iar *intubarea* și *traheostomia* în caz de edem laringian și insuficiență respiratorie.

Corticosteroizii (hidrocortizon) se administrează pentru contracararea efectelor tardive.

Bolnavii aflați sub tratament cronic cu betablocante necesită *glucagon*, *isoproterenol* și *atropină*.

Spitalizarea este obligatorie în primele 24 ore.

Profilaxia

Profilaxia șocului anafilactic impune *anamneză minuțioasă* înainte de indicarea unei noi terapii, *testare cutanată* în cele câteva situații în care este relevantă (ex. penicilină), preferința pentru *administrarea per orală*, *așteptarea* în sala de tratament 30 minute după fiecare injecție cu alergen, purtarea de *brățări* de identificare, *adrenalină* pentru *autoinjectare*, *premedicație* corespunzătoare în cazul sensibilității la substanțe iodate de contrast și anestezice locale, *desensibilizare* (în rare cazuri în care indicația administrării este categorică și nu există medicație alternativă eficientă), *imunoterapie specifică* în anafilaxia la înțepături de insecte.

11. Urticaria și angioedemul

Pe parcursul vieții, aproximativ 15-10% din populația generală prezintă una sau mai multe episoade de urticarie.

Diagnosticul de tip de leziune

Încadrarea diagnostică este ușoară, diagnosticul fiind stabilit deseori de pacient. Urticaria se prezintă ca leziuni migratoare pruriginoase, papuloeritematoase ale dermului superficial, iar angioedemul ca tumefieri necomprimabile, asimetrice și nepruriginoase ale dermului profund și mucoaselor. *Durata* leziunilor individuale este de obicei *scurtă*, sub 4 ore.

Urticaria și angioedemul pot să apară *oriunde* pe corp. Leziunile urticariene sunt de obicei multiple, fără o distribuție sistematizată, tipică, cu diametre ce pot varia de la 1-2 mm la câțiva cm, cu tendință la confluare. Angioedemul poate fi localizat sau difuz. Forma localizată cuprinde mai ales țesutul subcutanat lax (periorbital, perioral sau genital). Edemul glotic poate periclita viața. Urticaria și angioedemul pot să apară separate sau împreună.

Clasificare

Convențional, urticaria este împărțită în *acută* și *cronică*. Diagnosticul de urticarie cronică se referă la leziunile recurente cu o durată peste 6 săptămâni. Spre deosebire de urticaria cronică (în care în peste 75% din pacienți factorul cauzal rămâne nedefinit și apare la persoane mai în vârstă), urticaria acută deseori este mediată de IgE și apare la tineri.

Fiziopatologia

Patogenia urticariei și angioedemului este comună. Ambele leziuni sunt consecința *creșterii permeabilității vasculare* la nivelul venulelor postcapilare. Deși mulți mediatori pot avea rol în apariția simptomelor, în majoritatea cazurilor *histamina* este cel mai important.

Histopatologic se evidențiază edem dermic de profunzime variabilă, infiltrat cu limfocite, eozinofile, mastocite degranulate.

Diagnosticul diferențial etiopatogenic

I. Prin mecanism imunologic

Mediată prin IgE

- alimente (pește, nuci, lapte, ouă, legume, fructe etc.)
- agenți chimici și terapeutici (peniciline, cefalosporine, vaccinuri etc.)
- proteine străine (veninuri, insulină, latex)

Mediată prin complexe imune și complement

- sânge și derivați ai acestuia, medicamente

Mediată celular

- urticaria de contact (antibiotice, balsam de Peru din cosmetice,

dezodorante, săpunuri, parfumuri, aldehidă cinamică din pasta de dinți, etc.)

II. Prin eliberare directă de histamină și/sau mecanism neelucidat

- opiacee, substanțe radiologice de contrast, vancomicină, pentamidină, dextran, aspirină și alte antiflogistice nesteroidice, tartrazină, benzoați

III. Prin alte mecanisme neimunologice

- stimuli fizici: dermografismul, urticaria la frig, colinergică, solară, indusă de efort, urticaria (angioedemul) la presiune,
- secundară unor boli medicale: mastocitoză, vasculite cutanate, boala serului, cancer, leucemii, limfoame, boli de colagen, infecții virale, bacteriene și parazitare, deficiență dobândită a inhibitorului de C₁, hipertiroidism, hipotiroidism
- ereditare: edemul angioneurotic ereditar, angioedemul ereditar vibrator, urticaria familială la frig, deficiența de C_{3b}

IV. Idiopatică (diagnostic de excludere)

Urticaria și angioedemul alergice sunt declanșate mai frecvent de *alimente*, *medicamente* și *înțepături de insecte*.

Alimentele sensibilizante mai importante sunt ouăle, laptele, alunele, nucile și peștele, iar dintre *medicamente*: derivații de penicilină, cefalosporinele, sulfonamidele, streptokinaza.

Atopia nu predispune la apariția urticariei și angio-edemului. Cel mai des însă, medicamentele acționează prin mecanism neimunologic. Opiaceele cauzează eliberarea de mediatori prin acțiune directă asupra mastocitelor; un mecanism de acțiune similar par să aibă și substanțele de contrast iodate. Antiflogisticele nesteroidice acționează prin intermediul metaboliților acidului arahidonic. Unele (acetaminofena, salicilatul sodic) sunt de obicei bine tolerate de către pacienții sensibili la aspirină. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei induc frecvent angioedem medicamentos.

Majoritatea cazurilor de urticarie-angioedem *nu au un mecanism imun subiacent*.

Dermografismul se caracterizează prin apariția de papule eritematoase la câteva minute după exercitarea de presiune lineară asupra pielii și trebuie deosebit de urticaria comună. Poate să apară și la persoane sănătoase. De obicei dispare rapid.

TIPURI DE URTICARIE-ANGIOEDEM

Urticariile la *factori fizici* includ urticaria indusă de *frig*, *presiune*, *solară* și *colinergică*. Unele tipuri de urticarie au caracteristici proprii.

Urticaria la frig este frecventă. Apare la schimbări bruște de temperatură ale mediului ambiant. Rar poate fi fatală (înnot în apă rece). Anamneza se confirmă prin *testul cu cub de gheață* (aplicarea pe pielea antebrațului a unui cub de gheață timp de 4 minute). Urticaria la frig poate fi *familială*, *esențială* (fără o afecțiune subiacentă) sau *secundară* crioaglobulinemiei, crio-fibrinogenemiei, bolii aglutininelor la rece, mononucleozei infecțioase, sindromului Raynaud și altor boli de colagen.

Urticaria solară apare de obicei la copii și cuprinde extremitățile sau zonele expuse la soare. Forma secundară poate să apară în LED, *porphyria cutanea tarda*.

Urticaria colinergică apare la efort, emoții și temperaturi ridicate; leziunile sunt foarte pruriginoase, fiind caracteristice dimensiunile mici ale acesteia (sub 1 cm), iar *testul la metacolină* este pozitiv.

Mastocitoza denotă prezența numărului crescut de mastocite în diferite organe

(piele, oase, sistem digestiv, noduli limfatici și splină). Este mai frecventă la copiii mici. Mastocitoza cutanată izolată (*urticaria pigmentosa*) este forma cea mai frecventă, fiind declanșată de modificări de temperatură, efort fizic, băi fierbinți, stres, medicamente. Aspectul histopatologic este tipic. Mastocitoza sistemică este rară. Clinic poate mima sindromul carcinoid. Histamina serică și urinară sunt crescute.

Vasculitele imune se pot prezenta cu erupții cutanate similare cu cele din urticaria comună, dar *persistă peste 24-72 ore* și frecvent se însoțesc de febră, peteșii, purpură, artralгии, creșterea VSE, scăderea complementului. Sunt mediate de *complexe imune circulante*. Vasculitele imune sunt frecvente în hepatita B, boala serului, bolile de collagen, mononucleoză și deficiența selectivă de C_{1q}.

Angioedemul ereditar are o incidență familială ridicată, apare de obicei în copilărie. Este cauzat de deficiența inhibitorului de C₁ al cascadei complementului.

Poate afecta orice regiune cutanată, tractul respirator și digestiv. Atacul apare spontan sau în urma unor traumatisme minore. Edemul este sensibil, *dar nu este pruriginos*, persistă câteva zile și *nu este însoțit niciodată de urticarie*. Edemul laringian *poate fi fatal*. Senzația de sufocare, disfagia și disfonia sunt semne premonitorii. Localizarea intestinală provoacă *colici abdominale* alarmante.

Deficiența dobândită a inhibitorului de C₁ poate să apară în unele boli ca lupusul eritematos diseminat sau neoplasme.

Alte sindroame ereditare includ sindromul de urticarie familială la frig, angioedemul vibrator ereditar, deficiența inactivatorului de C₃, urticaria familială, amiloidoza.

Diagnosticul

Pentru încadrarea diagnostică corectă anamneza detaliată și examenul clinic minuțios sunt indispensabile. Testarea cutanată și examinările de laborator sunt selectate individual.

De rutină sunt solicitate VSE, hemograma, formula leucocitară, fracțiuni ale complementului.

În majoritatea cazurilor de urticarie cronică, etiologia nu va fi aparentă nici după o evaluare completă. Aceste cazuri (numeroase) sunt incluse în categoria de *urticarie cronică idiopatică*, care, în consecință, este un diagnostic de excludere.

Tratamentul

Tratamentul vizează în primul rând *cauza*: evicția alergenelor, a substanțelor de contact, tratamentul parazitozelor, infecțiilor etc. Eliminarea și reintroducerea unor alimente poate fi utilă pentru diagnostic și rezolvarea simptomelor.

Urticaria colinergică poate fi prevenită prin *efort fizic zilnic*.

Tratamentul medicamentos de bază îl constituie *H₁-antihistaminicele*. Ciproheptadina este medicația de elecție în urticaria la frig. Generația a doua de H₁-antihistaminice *nonsedative* tind să înlocuiască antihistaminicele clasice prin eficacitate comparabilă și efecte secundare mult reduse. Dacă un pacient nu răspunde la un antihistaminic, acesta trebuie înlocuit cu altul cu o structură chimică diferită.

H₂-antihistaminicele pot fi adăugate în caz de răspuns insuficient.

O altă categorie de medicamente care poate fi încercată sunt *antidepresivele triciclice* (de exemplu doxepina, cu efect blocant al receptorilor histaminici H₁ și H₂).

În cazuri severe de urticarie, mai ales asociată cu angioedem și anafilaxie, se impune administrarea *adrenergicelor* (adrenalină, pseudoefedrină, terbutalină etc.).

Corticoterapia este medicația de ultimă instanță, rezervată cazurilor refractare. Preparatele topice nu au efect.

Edemul angioneurotic ereditar nu răspunde de regulă la adrenalină, dar poate fi încercat în edemul laringian înainte de a se indica *intubarea*. Prevenirea accesului se efectuează cu agenți *antifibrinolitici*, obligatorii mai ales înaintea extracțiilor dentale, a tonsilectomiilor și a adenoidectomiilor. În angioedemul ereditar tratamentul de elecție îl reprezintă *androgenii atenuați* (stanazolol sau danazol), dar nu este permis înainte de pubertate și în premenopauză.

Prognosticul

Urticaria acută alergică și la factori fizici se rezolvă prin evitarea factorului declanșator. Urticaria cronică este în general benignă. Cu excepția angioedemului ereditar și a urticariei la frig prin expunere generală, mortalitatea este scăzută.

12. Alergiile la veninul de albină și viespe

Insectele sunt responsabile de un număr mare de reacții cutanate. În rare cazuri reacțiile pot fi periculoase, chiar *fatale*, cauza fiind alergia la veninul acestora.

Există cinci tipuri de insecte în ordinul Hymenoptera care pot cauza reacții alergice. La noi în țară sunt importante *albina* și *viespea*. Veninul celor două familii *nu prezintă reacție încrucișată*.

Viespile sunt agresive în mod nativ, în timp ce albinele numai după provocare. Înțepătura albinei este unică, acul rămâne la locul înțepăturii, iar viespea poate înțepea în mai multe locuri și nu lasă acul.

Reacțiile la înțepătură

Tipurile de reacție sunt: lipsa răspunsului (la cei care se ocupă cu albinăritul), reacția locală, urticarie sistemică sau anafilaxie, și rar, boala serului.

Reacția locală normală constă în durere, eritem, tumefiere cu o durată de 1-2 zile. Uneori tumefierea poate cuprinde un întreg membru sau o mare parte a feței, pleoapelor sau scalpului, cu o durată în jur de o săptămână.

Reacțiile sistemice sunt *întotdeauna cauzate de alergie*. Reacțiile anafilactice sunt datorate hipersensibilizării IgE-mediate la venin. Incidența lor este în jur de 0,4% din populația generală, majoritatea reacțiilor apărând la vârstă sub 20 ani. Aceste reacții sunt *rapide* (în primele 15 minute) și *extrem de severe*.

Se manifestă cu prurit generalizat, urticarie, roșeață, angioedem, putând evolua spre edem al căilor respiratorii superioare. Hipotensiunea poate să apară fără urticarie sau angioedem.

Reacțiile neurologice, nefrotice, vasculitice, encefalitice și de tip **boala serului** sunt rare, putând să debuteze în primele două săptămâni după înțepătură.

Evoluția naturală

După o reacție sistemică severă 50% dintre pacienți vor prezenta o nouă reacție în caz de reînțepare.

Riscul fatal este mai mare la bătrâni și mic la copii. Majoritatea deceselor apar la pacienți fără anamneză de reacție alergică la înțepătură de insectă. Decesele sunt mai frecvente la *adulți*, deși incidența reacțiilor sistemice este mai mare la *adolescenți*. Motivul acestei discrepante nu este cunoscut.

Diagnosticul

Diagnosticul este de obicei evident, dar pot fi probleme cu *identificarea* insectei. Albina este identificabilă ușor prin faptul că își lasă acul la locul înțepăturii.

Testarea alergologică se efectuează *numai în cazul reacțiilor sistemice*, testul *prick* fiind cel mai rapid și ieftin. Metoda RAST este bună și sigură și poate înlocui sau completa testul cutanat.

Profilaxia

Evitarea înțepării persoanelor hipersensibilizate reprezintă preocuparea cea mai importantă pentru prevenirea mortalității.

Se recomandă evitarea parfumurilor, a lacurilor de păr, purtarea de îmbrăcăminte închisă la culoare cu evitarea culorilor pastel, purtarea de îmbrăcăminte care să acopere tot corpul (pantaloni), evitarea picnic-urilor, protecția mâinilor cu mănuși în caz de muncă în grădină, evitarea excursiilor și a *camping*-urilor până nu se instituie imunoterapia specifică, atenție la ingestia alimentelor și sucurilor dulci, montarea de plasă la geamul de bucătărie. Prezența cuiburilor de viespe și albine din poduri și jurul casei vor fi verificate și înlăturate de alții.

Tratamentul

Tratamentul reacțiilor acute. *Acul* trebuie îndepărtat rapid, dar fără a stoarce conținutul înspre piele. Simptomele locale se pot ameliora prin aplicare locală de *gheață*.

Pruritul, urticaria și cazurile ușoare se tratează cu *antihistaminice* per orale. Reacțiile severe, generalizate necesită adrenalină și celelalte *măsuri pentru anafilaxie* (vezi capitolul Anafilaxia).

Pacienții care au prezentat reacții generalizate severe trebuie să poarte tot timpul asupra lor o trusă de urgență cu *siringă automată cu adrenalină și antihistaminice*.

Brățara cu menționarea diagnosticului de alergie la venin de insectă ajută la orientarea rapidă în cazul victimelor găsite în starea de inconștiență sau cu edem glotic.

Imunoterapia cu extracte de venin este indicată pacienților cu reacție alergică generalizată cu simptome respiratorii și cardiovasculare și test cutanat sau RAST pozitiv.

ITS *nu se indică/inițiază* în cazul:

- reacțiilor locale exprimate
- reacțiilor sistemice ușoare
- tratamentelor cronice cu beta-blocante
- sarcinii
- reacției anafilactoide cu teste negative
- copiilor, mortalitatea fiind practic exclusă

Doza optimă de întreținere este 100 μg (corespunzătoare la câteva înțepături). Aceasta oferă o protecție de aproximativ 90%. *Durata tratamentului* este controversată. Unii recomandă sistarea în cazul negativării testelor cutanate sau lipsa de răspuns la provocarea cu insecta vie. În medie necesită 4-5 ani.

13. Alergia la medicamente

Incidența

Spectrul reacțiilor alergice la medicamente acoperă întreaga farmacopee. Este important însă de reținut că acestea reprezintă doar o mică parte (6-10 %) a *reacțiilor adverse la medicamente*. Incidența reacțiilor adverse este estimată la 0.5-1.5% din toți pacienții și 15-30% din cei internați. Din fericire, majoritatea acestora sunt ușoare. Deși mai rare, reacțiile alergice sunt însă frecvent severe, cu un deces la fiecare 10000 reacții.

Tipuri de reacții adverse la medicamente:

A. **Reacțiile predictibile** (80 %) sunt de obicei dependente de doză:

- *efectele nedorite* se referă la efecte farmacologice care apar constant la concentrații serice normale (de exemplu somnolența cauzată de antihistaminicele clasice sau tahicardia după adrenalină)
- *efectele secundare* sunt consecința acțiunii farmaco-logice ale medicamentului (de exemplu candidoza bucală la antibiotice)
- *efectele toxice* apar constant când doza este depășită (de exemplu, grețurile și vărsăturile din supradozajul digitalic)
- interacțiunile medicamentoase

B. **Reacțiile nepredictibile** sunt de obicei independente de doză și apar la o subpopulație susceptibilă, probabil genetic:

- *idiosincrazia* se referă la un răspuns anormal, neașteptat să rezulte din proprietățile cunoscute ale medicamentului respectiv; nu implică mecanisme imune, deși clinic le poate mima; poate să apară atât la prima administrare, cât și după administrare îndelungată (de exemplu: astmul indus de aspirină)
- *intoleranța* reprezintă producerea unui efect la doze mai mici decât cele obișnuite (de exemplu: grețuri la doze subterapeutice de teofilină)
- *reacții pseudoalergice*
- **reacțiile alergice** apar la subiecți la care administrarea de medicamente duce la producerea de anticorpi specifici sau sensibilizează limfocitele împotriva acestuia sau a metaboliților săi; în această categorie trebuie incluse *numai reacțiile mediate de mecanisme imune* (numite de hiper-sensibilitate)

Criterii de reacții alergice la medicamente:

- apar și la doze mici
- manifestările clinice nu seamănă cu acțiunea farmaco-cologică a medicamentului sau cu boala pentru care au fost indicate
- reacțiile pot să semene cu alte manifestări alergice: anafilaxie, urticarie, astm, boala serului
- de obicei, reacțiile nu apar la prima administrare, ci după o perioadă de latență
- simptomele se repetă la readministrarea medicamentului
- sunt improbabile după administrare îndelungată
- simptomele dispar la câteva zile de la încetarea administrării
- au fost atribuite hipersensibilității la medicamente, fără dovezi certe, reacții ca: eritem fix, exanteme cutanate, febra medicamentoasă,

infiltrate pulmonare eozinofilice, nefrita acută, vasculita, hepatita, sindromul lupic

Clasificarea imunologică a reacțiilor alergice la medicamente

- A. **Reacțiile de tip I** cuprind *anafilaxia, urticaria, angioedemul* și trebuie deosebite de reacțiile anafilactoide sau pseudoalergice care nu au la bază un mecanism imunologic (exemple: antiflogisticele nesteroidice, substanțele iodate de contrast, opia-ceede, anestezicele locale)
- B. **Reacțiile de tip II** (citotoxice) cuprind reacțiile hematologice (*anemia hemolitică, trombocitopenia* și probabil *agranulocitoza*) și *nefrita interstițială*
- C. **Reacțiile de tip III** (prin complexe imune) cuprind *boala serului* (erupții cutanate, febră, poliartralgi, adenopatii), *LED indus medicamentos, vasculite sistemice* și *cutanate, febra medicamentoasă*
- D. **Reacțiile de tip IV** (mediate celulare) includ *dermatita de contact, reacțiile de fotosensibilitate, pneumonita de hipersensibilitate*

Un medicament poate induce una sau mai multe dintre stările de hipersensibilitate amintite. De exemplu, penicilina poate induce IgE specifică, se poate fixa tisular și provoca sinteza de anticorpi IgG îndreptați împotriva determinantului penicilinic din acel țesut. Uneori, anticorpii IgG antipenicilini pot fi citotoxici (hepatita sau trombocitopenia indusă de penicilină). În plus, penicilina se poate lega de proteinele circulante, iar anticorpii îndreptați împotriva acestei combinații pot forma complexe antigen-anticorp, ca de exemplu în boala serului sau nefrita induse de penicilină. În aceste cazuri anticorpii sunt în general de tip IgG, deși au fost descriși și anticorpi antipenicilini de tip IgM. Aplicarea cutanată a penicilinei induce frecvent o erupție clasică de hipersensibilitate tardivă.

Diagnosticul reacțiilor alergice postmedicamentoase

Anamneza rămâne metoda diagnostică *cea mai importantă* în evaluarea posibilității reacții la medicamente din cauza lipsei specificității testelor paraclinice disponibile. Accentul trebuie pus pe:

- identificarea și suspectarea tuturor medicamentelor administrate
- determinarea relației temporale între expunere și simptome (până la 7-10 zile !)
- aprecierea căii de administrare, a duratei tratamentului și expunerii anterioare
- aprecierea apartenenței simptomelor unei manifestări alergice, cu excluderea unor simptome independente sau datorate altor reacții adverse la medicamente

Testele imunologice sunt *rare relevante*, majoritatea medicamentelor fiind *haptene*, iar testarea la medicament nu ar utiliza antigenul responsabil de simptome.

Singurele medicamente care se pretează la **testare cutanată** de tip imediat sunt: penicilina, antiserurile, insulina, ACTH, vaccinurile preparate din ouă. Testul *patch* poate fi util în dermatitele de contact. Testele *in vitro* au valoare limitată în alergologia la medicamente.

Profilaxia

În scopul reducerii eficiente a mortalității și morbidității în reacțiile alergice la medicamente *se recomandă*:

- prescrierea numai a medicamentelor motivate clinic

- evitarea, pe cât posibil, a medicamentelor cu reputația de a cauza frecvent reacții alergice
- chestionarea unor reacții anterioare la fiecare rețetă prescrisă; în caz pozitiv se indică o medicație alternativă, cu atenție la posibilele încrucișări medicamentoase (exemplu: peniciline-cefalosporine); atopia nu predispune la alergii medicamentoase
- testarea cutanată poate fi utilă (în cazul penicilinei, insulinei, ACTH, chimopapainei, streptokinazei, anti-serurilor heterologe, toxoidul antitetanic)
- preferarea căii de administrare per orală
- premedicația sau desensibilizarea în unele cazuri

Tratamentul

Tratamentul reacțiilor alergice (și pseudoalergice) la medicamente constau în:

- *întreruperea* administrării
- tratament *simptomatic*, în funcție de tipul leziunilor:
- anafilaxia (vezi capitolul Anafilaxia)
- urticaria, astmul și dermatita de contact se tratează ca și în alte etiologii (vezi capitolele Urticaria, Astmul și Dermatita atopică)
- boala serului: *antihistaminice + corticosteroizi*
- erupții maculo-papulare: tratament local și *antihistaminice, +/- corticosteroizi* în forme exfoliative (sindrom Stevens-Johnson, Lyell)
- *corticoterapia* este obligatorie în leziunile vasculi-tice (cutanate, hepatice, renale, pulmonare);
- puțini pacienți necesită tratament *citostatic*
- reacțiile hematologice pot beneficia de *transfuzii*

CONSIDERAȚII SPECIALE

Unele grupe de medicamente merită o atenție aparte, datorită incidenței ridicate și severității reacțiilor.

Antibioticele beta-lactamice (penicilina)

Penicilinele sunt responsabile de *cele mai multe reacții alergice*, probabil datorită cantităților mari prescrise și a capacității sporite a acestora de a se fixa de proteinele tisulare. Majoritatea simptomelor sunt datorate *determinanților majori* (90%), dar *reacțiile anafilactice sunt cauzate de determinanții minori*. Fiind haptenă, penicilina ca atare nu este un reactiv eficient pentru testare cutanată. Determinanții majori (*PPL*, care identifică circa 90% din alergici) și minori (*MDM*) nu sunt comercializați la noi. Testele nu au valoare predictivă pentru reacții nemediate de IgE (febră medicamentoasă, boala serului, dermatita exfoliativă, nefrita interstițială sau anemia hemolitică). Un test cutanat negativ exclude doar anafilaxia la penicilină.

Testarea cutanată și administrarea penicilinei sunt contra-indicate în dermatitele exfoliative, sindromul Stevens-Johnson și sindromul Lyell.

Unii pacienți cu anamneză și teste cutanate pozitive au indicație fermă de administrare a penicilinei (endocardită cu enterococ, neurosifilis). Din cauza riscurilor *de reactivitate încrucișată* cu alte antibiotice beta-lactamice (ampicilină, imipe-nem, cefalosporine) se impune *desensibilizarea*. Aceasta se poate efectua pe cale orală sau parenterală. În ambele situații doza inițială este de 100 U, creșterea dozelor (dublarea) efectuându-se la 15-20 minute, conform unor protocoale standard, în servicii de terapie intensivă.

Insulina

Jumătate din pacienții tratați cu insulină *bovină* și *porcină* au anticorpi *IgG* la tipurile respective de insulină la scurt timp după instituirea tratamentului. Alergia la insulină a scăzut la 10% după introducerea insulinei *umane*, constând din prurit și edem la locul injectării. Acestea dispar de obicei în câteva săptămâni fără să necesite întreruperea tratamentului. Alergia sistemică este rară (sub 0.5%) și apare după întreruperi ale tratamentului sau reacții locale mai mari.

În cazul reacțiilor ușoare, se reduce doza cu 1/3, urmată de creșterea cu 2-5 unități per priză până la atingerea dozelor terapeutice. Dacă nu are succes, se desensibilizează după un protocol standard.

Substanțele de contrast iodate

Deși reacțiile la substanțele de contrast iodate nu se deosebesc clinic de reacțiile anafilactice, acestea se numesc *anafilactoidice* sau *pseudoalergice*, neavând la bază mecanisme imune. Soluțiile izotonice recent introduse dau reacții mai puține decât cele hipertotonice clasice. Majoritatea reacțiilor sunt ușoare și constau în prurit, urticarie, rinită, conjunctivită sau bronho-constricție. Sunt autolimitate și răspund prompt la antihistaminice. Aproximativ 0.1% sunt reacții severe, cu potențial fatal, necesitând tratament intensiv ca în anafilaxie. Acești pacienți au un risc crescut la o nouă administrare. *Premedicația* cu H1- antihistaminice, corticosteroizi și efedrină reduce severitatea și incidența reacțiilor anafilactoidice.

Analgeticele locale

Majoritatea reacțiilor legate de administrarea anestezicelor locale sunt vasovagale, toxice, psihice, psihomotorii sau cardio-vasculare ale adrenalinei administrate concomitent. *Sub 1% sunt mediate imunologic*, fiind comunicate puține cazuri cu dermatită de contact, prurit, urticarie, angioedem, anafilaxie. *Testele cutanate real-pozitive sunt foarte rare*. Dacă se atinge concentrația de 1-2% se poate administra anestezicul fără nici un risc.

Antiflogisticele nesteroidice

Reacțiile pseudoalergice la aspirină se manifestă de obicei cu urticarie sau astm. Unii autori estimează incidența la 30% dintre copiii astmatici și astmaticii adulți corticodependenți. Mecanismul cel mai verosimil de acțiune îl reprezintă devierea metaboliților acidului arahidonic spre producerea de *leucotriene*. Testarea cutanată nu are sens, lipsind medierea imunologică.

Aspirina prezintă *reactivitate încrucișată* cu majoritatea antiflogisticelor nesteroidice (indometacin, antipirina, ibuprofen, ketoprofen, fenilbutazona, piroxicam, etc). Acestea trebuie evitate cu strictețe. Paracetamolul, salicilatul de sodiu, salicilamida reprezintă principalele alternative acceptabile.

Pacienții care necesită administrarea continuă de anti-inflamatorii nesteroidice (de exemplu cei cu artrită reumatoidă) pot beneficia de o *desensibilizare* care poate fi atinsă în 2-3 zile, cu condiția administrării regulate zilnice.

14. Alergia alimentară

Alergia (hipersensibilitatea) la alimente este termenul folosit pentru a descrie reacțiile imune rezultate din ingestia de *alimente* sau *aditivi alimentari*. Prevalența alergiei alimentare descrește cu vârsta: de la 8% la sugar, la 2-3% la copilul mare, până la sub 1% la adult.

Alergia alimentară este un *subiect controversat*, cu o mare discrepanță între percepția publicului cu privire la reacțiile induse de alimente și punctul de vedere profesional medical. Aproximativ 5% din adulți afirmă că `au alergii` la anumite alimente, dar numai o mică parte dintre acestea pot fi confirmate prin provocarea deschisă sau dublu-orb.

Reacțiile repetitive și predictibile după consumul anumitor alimente sunt de regulă denumite de pacienți `alergie alimentară`. Deoarece reacțiile la alimente pot avea la bază atât reacții imunologice cât și non-imunologice medicii trebuie să facă distincția între *alergia* și *intoleranța* la alimente (cu mecanism alergic nedemonstrat sau improbabil).

Alimente care pot cauza reacții adverse

Laptele de vacă este un important factor cauzal al simptomelor gastro-intestinale, cutanate și respiratorii *la copii*. Reprezintă o cauză majoră a alergiei la copii, dar este rară la adult. Proteinele alergenică din lapte sunt *termostabile*, de aceea alergenicitatea se menține și după fierbere. Prezența anticorpilor *IgE* poate fi demonstrată în majoritatea pacienților cu sensibilitate clinică la proteinele laptelui de vacă, dar în unele cazuri și *IgG* poate fi responsabilă.

Oul de găină. Alergia la ou este importantă tot la copii. Alergenele majore sunt conținute în *albuș*. Majoritatea proteinelor sunt *termorezistente* și de aceea majoritatea pacienților reacționează atât la oul crud cât și la cel gătit.

Peștele conține *alergene potente*, putând cauza în câteva minute de la ingestie urticarie, angioedem, simptome gastro-intestinale, astm și anafilaxie. Diagnosticul este ușor, toate cazurile fiind *IgE-mediate*. Aproximativ 50% dintre bolnavi reacționează la toate speciile de pești.

Cerealele. *Grâul, secara și orzul* pot fi responsabile de reacții alergice în care domină simptomele gastro-intestinale. Proteinele din *făina de grâu* pot cauza trei tipuri de afecțiuni: 1) alergie alimentară; 2) alergie respiratorie (astmul brutarului); și 3) enteropatia glutemică (boala celiacă). Asocierea între acestea nu este o regulă.

Nucile, alunele sunt deasemenea *alergene potente* capabili să inducă *reacții anafilactice* severe. Reacția este ușor de recunoscut după ingestia de alune prăjite, dar asociația este dificilă în cazul includerii în alte produse (prăjituri, napolitane, etc).

Soia este tot mai frecvent utilizată în alimentație. Reacțiile alergice pot fi inclusiv anafilactice.

Crustaceele și moluștele sunt rar folosite în bucătăria autohtonă. Reacțiile provocate sunt preponderent de tip *urticarie-angioedem* și rar anafilactice. Reacția este *IgE-mediată* și diagnosticul este pus de obicei de către pacient.

Fructele și legumele. Simptomele alergiei la fructe și legume proaspete se limitează la *cavitatea bucală și faringiană*, probabil datorită digestiei enzimatică în tractul gastro-intestinal. Majoritatea acestor antigene sunt *termolabile* și de aceea își pierd activitatea prin congelare, conservare și gătit. Acest sindrom numit și *sindrom de alergie orală* este frecvent la pacienții alergici la polen din cauza reactivității încrucișate a alergenelor, care apare în diferite combinații.

Citricile cauzează frecvent roșeață tegumentară, cu localizare în special peribucală la copii cu dermatită atopică. De obicei, această reacție nu este IgE-mediată.

Băuturile alcoolice precipită frecvent simptome la pacienții cu afecțiuni digestive, cutanate și respiratorii. Acestea conțin o serie de *substanțe biologice active*, coloranți, conservanți (de exemplu bioxid de sulf) și uneori alergene.

Tartrazina este un *colorant* alimentar galben care a fost incriminat în apariția urticariei și angioedemului și agravarea dermatitei atopice și astmului. Această ipoteză nu a putut fi confirmată prin studii de provocare dublu-orb.

Sulfiții sunt utilizați la scară industrială ca antioxidant și conservant. Concentrația lor poate fi ridicată în *vinuri, sucuri de citrice și salate*. De aceea reacțiile apar frecvent în *restaurante*. La astmaticii majoritatea crizelor sunt provocate de cantități mari. Un număr mic de pacienți reacționează dramatic la doze mici, cu crize extrem de severe de astm sau anafilaxie.

Glutamatul de sodiu este un aditiv alimentar frecvent folosit pentru accentuarea gusturilor. Ingestia în cantitate mare poate provoca *„sindromul de restaurant chinezesc”* (cefalee, senzație de arsură faringiană, constricție toracică și grețuri). Unii astmatici reacționează cu bronhoobstrucție tardivă după ingestie (*„astmul de restaurant chinezesc”*).

Factori biologici activi. Deseori alimentele native conțin substanțe biologice active. Peștele cu carne brună conține cantități mari de *histamină liberă*. Unele alimente *eliberează histamina endogenă* prin mecanism non-imunologic, ca de exemplu căpșunele, roșiile, portocalele. Alte *amine vasoactive* ca tiramina, feniletilamina, prezente în ciocolată, vinul roșu, brânzeturile fermentate, pot cauza cefalee și urticarie.

Manifestările hipersensibilității la alimente

Hipersensibilitatea la alimente implică tipic *mai multe organe*. Simptomele *digestive* sunt prezente în majoritatea cazurilor, cele *cutanate* sunt frecvente, iar cele *respiratorii* rare.

Incidența și evoluția naturală. 6-8% din copii acuză simptome legate de ingestia de lapte de vacă, dar studiile de provocare controlată estimează hipersensibilitatea doar în 2%. Reacțiile adverse la alimente sunt estimate la aproximativ 10% dintre copiii *astmatici* și 30% cu *dermatită atopică*. Frecvența *scade considerabil cu vârsta*, reacțiile la alimente fiind rare la adulți.

Alergia la laptele de vacă debutează în copilărie, iar cea la fructe în adolescență. Hipersensibilitatea la anumite alimente *dispare de obicei cu timpul*, în special cea la laptele de vacă (90% la vârsta de 3 ani), soia (90% la 5 ani) și ouă (50% la 5 ani). La altele, ca de exemplu pește, crustacee, nuci, alergia persistă.

Anafilaxia. Aproape orice aliment poate cauza anafilaxie, dar cel mai frecvent semnalat sunt laptele, ouăle, nucile și soia la copii, nucile, crustaceele, peștele și sulfiții la adulți. Frecvent, alergenul este un *„aditiv ascuns”*. În puține cazuri, anafilaxia apare numai dacă ingestia alergenului respectiv este *urmată de efort intens*, cu debut exploziv în câteva minute sau la 1-2 ore.

Simptome gastro-intestinale. *Laptele de vacă* este de departe cauza cea mai frecventă a simptomelor gastro-intestinale. Acestea se pot manifesta după ce copilul este trecut de la laptele matern la cel de vacă. Simptomul dominant este *vărsătura*, urmat de *crampe abdominale, diaree și plâns („colic”)*. Vărsăturile repetitive și diareea pot duce la *stagnare ponderală* și chiar malabsorbție.

Dermatita atopică. Deși 30% dintre copiii cu dermatită atopică au teste cutanate pozitive și/sau prezintă reacții adverse la unele ingrediente (*prurit, rush și urticarie*), *alimentele nu constituie cauza acestora*.

Urticaria și angioedemul. Alergia alimentară este o cauză frecventă a urticariei și angioedemului acut, dar este extrem de rară în cazurile cronice.

Astmul și rinita. Unii copii pot prezenta simptome bronșice cronice la ingestia zilnică a unor alimente alergizante, dar astmul cronic este foarte rar indus la adulți de către acestea. Alergia și intoleranța la alimente nu provoacă aproape niciodată rinită izolată.

Diagnostic

În primul rând trebuie **excluse** alte cauze de dureri abdominale, vărsături, diaree, urticarie etc., dar probleme realmente dificile ridică diferențierea de celelalte reacții adverse induse de alimente: *deficit enzimatic* (boala celiacă, galactozemie, intoleranța la lactoză), *efectele farmacologice* (amine presoare din brânzeturi fermentate și pește afumat, xantine din cafea, ceai, cacao sau eliberarea nespecifică de histamină de către alcool, ciocolată, citrice, moluște), *reacțiile toxice* induse de alimente datorită conținutului în cianide, solanină, aflatoxină etc. Aproape la fel de dificil de exclus sunt *reacțiile psihosomatice* la alimente.

În al doilea rând trebuie urmat un *plan diagnostic strict*:

- 1) Anamneza (relație strânsă între ingestia unui aliment sau aditiv și apariția simptomelor)
- 2) Simptomele (de tip clasic atopic imediat, cel mai frecvent implicând două sau mai multe organe)
- 3) Teste alergologice (cutanat *prick* sau RAST)
- 4) Regim dietetic (simptomele dispar sau se reduc semnificativ după un regim individualizat)
- 5) Provocare (simptomatologia inițială reapare după reintroducerea alimentului incriminat; este preferat ca un test inițial deschis să fie confirmat de un test dublu-orb)

Indicația testării. Testarea prin dietă a hipersensibilității la alimente *necesită mult timp și răbdare*. În cazurile în care nu există o suspiciune fermă diagnosticul va fi dificil și testul diagnostic va fi de regulă negativ.

Testarea poate fi relevantă la copiii cu simptome gastro-intestinale semnificative și în suspiciunile de hipersensibilitate la laptele de vacă la unii copii cu dermatită atopică și astm cronic.

Unii adulți prezentând simptome *atipice*, dar cu *ideea fermă că sunt alergici la alimente*, vin la medic pentru a-și confirma propriile opinii. Tentativele de a obiectiviza aceste `alergii alimentare` sunt sortite eșecului, de aceea *testarea acestor subiecți nu este încurajată*.

Anticorpii IgE. În principiu, *testul cutanat prick* și RAST dau rezultate identice. Utilitatea testului (adică predictibilitatea sa pozitivă și negativă) depinde de tipul de alergen. De exemplu, pentru pește corelația dintre un test pozitiv și simptomatologie este de aproape 100%. Pentru alte alergene un test pozitiv poate fi lipsit de relevanță clinică. De aceea, trebuie reținut că, *utilitatea testele alergologice în hipersensibilitatea la alimente este limitată*.

Unele alergene din extractele comerciale pot fi inactivate. De aceea este recomandată completarea sau înlocuirea acestora cu *alimente proaspete*. Este ușor de efectuat dintr-o picătură de lapte, albuș de ou sau suc de mere prin imersia și înțeparea cu aceeași lanțetă (test numit *prick-prick*).

Dieta în scop diagnostic se efectuează timp de 2 săptămâni cu înregistrarea simptomelor pe lângă o alimentație variată. Dacă pacientul acuză simptome semnificative pe această perioadă, se *exclue* timp de alte 2 săptămâni alimentul suspectat. Dacă *simptomele se ameliorează* semnificativ se trece la provocarea cu

acesta. Provocarea deschisă este suficientă la copii. La adulți, dacă provocarea este negativă alimentul nu se mai testează, dar dacă este pozitivă este necesară *provocarea dublu-orb*, care reprezintă `etalonul de aur` în alergologia alimentară. A fost demonstrat convingător că, la copiii mari și adulți, 50% dintre provocările deschise cu alimente nu se confirmă prin *provocare dublu-orb controlat cu placebo*. Aceasta este cea mai convingătoare probă diagnostică în alergologia și intoleranța la alimente. Testul dublu-orb necesită timp și nu se pretează din motive de securitate în suspiciunea de anafilaxie la alimente. Evaluarea se bazează pe apariția simptomelor și eventual a semnelor obiective în primele 2 ore de la administrare.

Experiența bazată pe provocare dublu-orb a demonstrat că alimentele care cauzează 90% din reacții sunt de fapt reduse la o listă scurtă: *lapte, ouă, nuci, soia, grâu, pește și crustacee*.

Tratamentul

Regimul dietetic. Diagnosticul trebuie să fie cât mai sigur, aderența la regimul de eliminare fiind dificilă. Pacientul trebuie *informat pe larg* de către un dietetician.

Alergenele și aditivii `ascunși` în alimente pot fi evitate prin prepararea mâncării *acasă* din alimente proaspete. Este recomandată evitarea meselor la *restaurant* și a preparatelor de fabrică.

Strictețea regimului trebuie *cântărită în raport cu gradul de sensibilizare al pacientului și severitatea simptomelor*. Pacienții cu simptome grave trebuie să respecte cu strictețe regimul. În cazul unor mese cu *compoziție nesigură* ei sunt sfătuiți să mestecă o cantitate mică și să o mențină în gură pentru câteva minute. În cazul apariției pruritului oral, testul este considerat pozitiv.

Formulele hidrolizate hipoalergenice, recomandate *copiilor cu alergii la laptele de vacă*, sunt scumpe. Interdicția laptelui trebuie periodic verificată, mai ales în primul an de viață cunoscut fiind natura *trecătoare* a reacțiilor adverse la copii. Din cauza riscului de malnutriție este recomandată eliminarea unui număr restrâns de alimente pentru un timp cât mai scurt posibil.

Tratamentul medicamentos. Pacienții cu anafilaxie alimentară trebuie să aibă la îndemână *adrenalină* autoinjectabilă. *Antihistaminicele* sunt eficiente în alergologia orală, prurit și urticarie.

15. Dermatita atopică

Caracterizare

Dermatita atopică (DA) este o afecțiune cutanată cronică frecventă care apare la *copii* și tineri cu antecedente familiale atopice semnificative. Se manifestă prin scăderea marcată a pragului pentru *prurit* și *uscăciunea* excesivă a pielii.

Pacienții cu DA prezintă frecvent teste cutanate pozitive, rinită alergică și astm. La adulți, are tendința la cronicizare.

Incidența este estimată în jur de 1-3% și a crescut considerabil în ultimele decenii din motive necunoscute. Debutază în 90% din cazuri până la vârsta de 3 ani. Simptomele se ameliorează sau dispar în 80% din cazuri până la pubertate. Grupele de băieți și fete sunt afectate în egală măsură.

Patogenia. În DA au fost sugerate multe conexiuni cauzale, dar nici una nu îi explică în totalitate patogenia. Pacienții cu DA au de regulă IgE specifice la antigene de mediu, demonstrate prin teste cutanate pozitive și IgE `fără sens`, adică fără specificitate. Astfel, IgE totală prezintă valori ridicate, dar DA *nu este o boală alergică adevărată*, reacția antigen-anticorp nefiind cauza majoră a simptomelor.

Nu a fost identificat un *marker* genetic HLA, de aceea majoritatea specialiștilor cred că DA este o afecțiune poligenică ereditară care necesită intervenția unor factori de mediu pentru expresia genetică.

Forme clinice

Pruritul este simptomul cardinal, dar nu este mediat de histamină. Modificările cutanate induse constau din leziuni papulare, papuloveziculare de 1-2 mm diametru, piele îngroșată, urmate de lichenificare, hiperpigmentare și fisurare tegumentară. Nici una din modificările cutanate nu este patognomonică. Leziunile evoluează în *cerc vicios*.

Sunt descrise 3 stadii ale DA: 1) infantilă; 2) a copilăriei; și 3) a adultului.

DA infantilă debutează de obicei la vârsta de 4-6 luni și este caracterizată de erupții eritematoase, papuloveziculare pe *față* și scalp. Leziunile pot fi plate, solzoase sau umede. Forma infantilă are tendința de ameliorare progresivă, dispărând adesea la vârsta de 3-5 ani.

Forma copilăriei debutează în perioada 3-6 ani, fiind caracterizată de papule pruriginoase la nivelul *placilor de flexiune ale brațelor și membrilor inferioare*, piele uscată și lichenificare. De asemenea, pielea periorală poate fi pruriginoasă. Uneori, remisia spontană are loc înainte de pubertate, dar poate continua prin forma adultului.

Forma adultului prezintă frecvent papule exprimate și lichenificare. Pe lângă leziunile flexurale se adaugă afectarea gâtului și capului.

Examinări de laborator

Nici examinările de laborator *nu sunt patognomonice* în DA. Nivelele IgE tind să crească în perioadele de exacerbare, dar nu sunt corelate direct proporțional cu extinderea sau severitatea bolii. Pacienții cu DA au o imunitate mediată celular modificată, cu o susceptibilitate crescută la infecții fungice și virale. Se consideră că aceasta se datorează unui defect al funcției limfocitelor T. După tratament raportul limfocitar Th/Ts se ameliorează. Eozinofilia este frecventă, dar nivelul complementului este de obicei normal.

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial al formei infantile include histiocitoza X, sindromul Wiskott-Aldrich, dermatita seboreică cronică, fenilcetonuria, agamaglobulinemia Bruton, psoriazisul și scabia. Erupțiile medicamentoase fixe și dermatita de contact se exclud în funcție de vârstă.

Complicațiile

Complicațiile cele mai frecvente ale DA sunt infecțiile cutanate în special cu *Stafylococcus aureus* și *Herpes simplex*, iar mai rar otita externă, cataracta, dezlipirea de retină.

Tratament

DA nu are tratament curativ.

Tratamentul începe de obicei prin *identificare* și *evitarea* factorilor care pot exacerba boala. Lâna și mătasea irită pielea acestor pacienți, în timp ce bumbacul este de obicei bine tolerat. Bolnavii cu DA preferă *clima uscată* cu o temperatură potrivită. Temperaturile mai scăzute reduc pruritul. Sunt recomandate îmbăierea de scurtă durată, cu evitarea săpunurilor iritante. Este necesară *lubrefierea zilnică* a pielii cu lanolină sau alte unguente pentru a diminua pruritul și fisurarea pielii.

Tratamentul local al DA constă din creme cu *corticosteroizi*, dar aplicarea acestora în cantitate mare determină supresie suprarenală prin absorbția lor crescută. Se începe cu un preparat cu potență ridicată, iar după obținerea controlului se trece pe un preparat mai puțin potent, acestea din urmă având efecte secundare mai reduse. Utilizarea îndelungată a corticoterapiei locale, în special sub formă fluoruată, poate provoca atrofie epidermică, teleangiectazii, purpură, hipertricoză locală și striuri.

Majoritatea părinților au tendința la a subdoza corticoizii locali. Trebuie explicat că un tratament echilibrat previne lichenificarea cutanată.

Preparatele locale cu *antibiotice* și *antihistaminice* sunt de evitat, pentru prevenirea sensibilizării locale, dar este recomandată administrarea lor pe cale generală.

Regimul dietetic poate fi de oarecare utilitate la unii copii sub vârsta de 2 ani, dar nu și la adult.

Acești pacienți nu beneficiază de pe urma imunoterapiei specifice cu alergen.

O subcategorie de bolnavi prezintă o DA extrem de severă, care duce la desfigurare cu tulburări de personalitate consecutive, la care corticoterapia locală extensivă nu controlează leziunile. Aceștia necesită *corticoterapie sistemică*. În cazul curelor prelungite se recomandă dozele minim active, administrate în zile alterantive. Aceste forme au fost denumite maligne, nu atât din cauza fatalității, cât din cauza alterării calității vieții.

16. Dermatita de contact

Definiție

Dermatita de contact (DC) este o reacție cutanată inflamatorie cauzată de contactul extern cu o substanță chimică. Inflamația poate fi indusă prin mecanism *non-imunologic* (iritativ), în majoritatea cazurilor, sau *imunologic* (de hipersensibilizare).

O formă specială o constituie dermatita de *fotocontact*, care implică activarea substanței respective de către radiația solară.

DC reprezintă aproximativ 10% din totalul consultațiilor dermatologice.

Fiziopatologie.

DC prin mecanism de hipersensibilizare reprezintă din punct de vedere imunologic și clinic o *reacție imună mediată celular*. Histologic este caracterizată prin inflamație cu acumulare de *limfocite Th activate* și formarea de *microvezicule* în epiderm.

Antigenul poate fi demonstrat în 30% din cazuri prin teste epicutane *patch*. În restul cazurilor, inflamația este probabil produsă prin expunere cronică la iritanți, care induc formarea și eliberarea de citokine din celulele epidermice stimulate.

Prezentare clinică

DC este mai frecventă la femeile în vârstă între 20 și 40 ani. Incidența este probabil în creștere. Frecvent DC este asociată bolnavilor cu *dermatită atopică*, deoarece aceștia și cei cu piele uscată prezintă risc crescut pentru apariția dermatitei iritative la nivelul mâinii.

Evoluția este deseori *cronică* cu *exacerbări*. În faza acută pruritul este sever și apar microvezicule epidermice. În faza cronică domină crustele și uscăciunea pielii.

DC apare de obicei la *mâini*, mai ales interdigital și pe fața dorsală a degetelor. În aceste zone epidermul este subțire și distanța între exterior și sistemul imun este mai mică. Leziunile pot să apară și pe față, gât, gambă și picior și alte zone expuse la antigene și/sau iritanți.

DC profesională apare la indivizi cu expunere importantă la iritanți cutanați. Tinerilor cu dermatită atopică manifestă sau în antecedente li se recomandă *evitarea următoarele profesiuni*: bucătari, coafori/frizeri, mecanici, brutari, laboranți, din industriile de mobilă, a cărnii și pescuitului.

Diagnostic.

Diagnosticul se bazează pe *anamneză* și examenul clinic. Testul cutanat *patch* este necesar pentru depistarea eventualelor alergii. *Cele mai frecvente 10 antigene* sunt: nichel, tiomersal, parfumuri, cobalt, formaldehidă, balsam de Peru, colofoniu, isotiazolona, crom și tiuramix.

Diagnosticul diferențial

Eczema de la nivelul mâinilor nu este întotdeauna cauzată de un contactant chimic. *Eczema endogenă (sau mai precis non-exogenă)* este caracterizată de vezicule palmare care cuprind și fața palmară a degetelor. Se mai numește eczema veziculară a mâinilor, *pompholyx* și eczemă dishidrotică. Recăderile apar la 2-8 săptămâni, chiar

dacă se evită toți iritanții cutanați.

Destul de frecvent, acești pacienți asociază o DC, eczema devenind o combinație de eczemă endogenă, alergie de contact și dermatită iritativă. Aceste forme pot fi severe și dura mai mulți ani.

Tratamentul

Terapia DC vizează în primul rând *evitarea* contactelor cu alergene, respectiv iritanți și *ungvente cu corticosteroizi topici*, care sunt eficiente. Steroizii potenți trebuie aplicați o dată sau de două ori pe zi până erupția veziculară retrocedează. Aceasta poate dura 1-3 săptămâni. Apoi se continuă cu steroizi intermediari. Folosirea zilnică a emolienților previne uscarea pielii.

17. Pneumonita de hipersensibilizare

Definiție

Pneumonita de hipersensibilizare sau *alveolita alergică extrinsecă* este o inflamație difuză *granulomatoasă* a parenchimului pulmonar, declanșată de anumite substanțe prin mecanisme imunologice la un organism susceptibil, după expuneri repetate.

Etiologia

Substanțele inhalate sunt *antigene* (proteine) sau *haptene* (molecule cu reactivitate chimică ridicată care formează antigene în combinație cu proteine proprii ale organismului uman) fiind incluse în particule care pot să pătrundă până la nivel alveolar. Au fost identificate peste 50 de substanțe responsabile de un grup de afecțiuni cu denumiri diferite, dar cu aspect clinic similar.

– **Plămânu**l de fermier este cauzat de antigene din specii de *Actinomyces termofile* (bacterii etichetate adesea ca fungi) prezente în fân.

– **Boala crescătorilor de porumbei** are drept sursă proteine din excrementele de păsări.

– **Bagasoza, suberioza, boala preparatorilor de malț, boala fabricanților de cașcaval**, sunt alveolite extrinseci cauzate de fungi (*Penicillium, Aspergillus*);

Anumite **medicamente** (de exemplu amiodarona, procar-bazina) pot să inducă îmbolnăviri asemănătoare pneumonitei de hipersensibilizare.

Patogenia

Se admite că, inflamația difuză (predominant mononucleară) la nivel alveolar, interstițial și bronșolar terminal este declanșată de *reacții de hipersensibilitate prin complexe imune (tip III, Arthus)* și *reacții de hipersensibilitate de tip celular (tip IV)*. Nu există dovezi pentru implicarea reacțiilor imune de tip I și II.

Date recente sugerează că reacțiile de tip III sunt răspunzătoare de inițierea bolii și simptomatologia formei acute, în timp ce reacțiile de tip IV sunt implicate în perpetuarea inflamației, formarea granuloamelor și inducerea fibrozei interstițiale, prezente în formele subacute și cronice.

Forme clinice

Pneumonita de hipersensibilizare se prezintă sub trei forme clinice: 1) acută; 2) subacută; și 3) cronică

Forma acută apare la 4-8 ore după o expunere de scurtă durată, dar intensă,. Se manifestă prin tuse, dispnee, polipnee, frisoane, febră, cefalee, mialgii, ca în pneumoniile virale sau cu *Mycoplasma*. Bolnavul devine asimptomatic în 12-24 ore, dar simptomele reapar la o nouă expunere.

Forma subacută apare după expuneri prelungite. Simptomele sunt nespecifice: tuse cronică, dispnee progresivă, anorexie cu scădere ponderală. Dacă diagnosticul întârzie și expunerea continuă boala devine cronică.

Forma cronică reprezintă o fibroză pulmonară interstițială ireversibilă, greu de diferențiat de fibrozele pulmonare de altă etiologie.

Diagnosticul

Diagnosticul se bazează pe date clinice și investigații paraclinice.

În ser se poate constata: VSH crescut, leucocitoză, eozinofilie, creșterea gamaglobulinelor, și prezența anticorpilor antinucleari. IgE sunt în limite normale.

Examenul radiologic poate fi normal în forma acută sau relevă *infiltrat* pulmonar difuz. În forma cronică are aspect de *fibroză difuză*. Tomografia computerizată permite diferențierea de sarcoidoză.

Testele funcționale respiratorii pot fi modificate (scăderea capacității vitale și de difuziune).

Testele imunologice pot demonstra prezența *anticorpilor precipitanți* de tip IgG în ser (peste 90% din cazuri). Aceștia pot fi prezenți și la indivizii expuși dar clinic sănătoși (30-50%).

Testele cutanate sunt rar folosite, din cauza inaccesibilității unor preparate antigenice bine standardizate.

Examenul citologic al lavajului bronhoalveolar evidențiază creșterea limfocitelor Ts CD8 față de limfocitele Th CD4, permițând diferențierea de sarcoidoză.

Testele de provocare și biopsia pulmonară sunt rar utilizate în practica curentă.

Tratamentul

Diagnosticul precoce urmat de *evicție* reprezintă măsura terapeutică cea mai eficientă. Aceasta include schimbarea procedeeleor tehnologice, a locului de muncă, abandonarea *hobby*-ului dăunător etc.

În formele acute și subacute, pe lângă oxigenoterapie și medicație simptomatică, este indicat tratamentul cu *corticosteroizi* pe cale sistemică (Prednison 1 mg/kgc/zi 1-2 săptămâni). Corticoterapia nu este benefică în formele cronice. Răspunsul la bronhospasmodice nu este satisfăcător în nici una dintre formele clinice.

18. Aspergiloza bronhopulmonară alergică

Fungii din speciile *Aspergillus* pot afecta diferit aparatul respirator. *Aspergilomul* și *aspergiloza pulmonară invazivă* sunt caracterizate prin prezența unor vegetații fungice în parenchimul pulmonar.

Definiție

Aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA) reprezintă o reacție inflamatorie bronhopulmonară cronică recurentă declanșată prin *mecanisme imunologice* de antigene provenite din *Aspergillus fumigatus*. Acesta poate prolifera în bronșiile unor bolnavi cu astm sau fibroză chistică.

Patogenia

Mecanismele de inducere ale ABPA nu sunt bine elucidate. Prezența hipersensibilității și a anticorpilor IgG specifici la antigenele de *Aspergillus* sugerează implicarea mecanismelor imunologice.

Manifestările clinice

ABPA se manifestă prin simptomatologia caracteristică astmului: dispnee, *wheezing*, tuse cu expectorație în cantitate mică.

Exacerbările survin mai ales în anotimpul rece, când se asociază și modificări generale ca indispoziție, inapetență, cefalee, mialgii, subfebrilitate și scădere ponderală. Sputa poate fi hemoptoică sau formată din dopuri de mucus de culoare verde închis sau brun. Rareori se poate constata prezența degetelor hipocratice.

Examinări paraclinice

Eozinofilia marcată (2-3000/ μ l) este frecvent întâlnită la pacienții netratați cu corticosteroizi.

La **examenul sputei** este caracteristică prezența miceliilor de *Aspergillus* (poate fi cultivat) și a eozinofilelor în dopurile de mucus.

Radiologic se pot pune în evidență inițial *infiltrate* pulmonare tranzitorii, iar în stadii mai avansate *bronșiectazii proximale sacciforme* și *fibroză interstițială*. Modificările sunt prezente mai ales la nivelul lobilor superiori.

Testele funcționale pulmonare pot fi modificate: scăderea capacității vitale forțate, a capacității de difuziune și a VEMS. Provocarea bronșică cu antigene specifice este rar folosită din cauza reacției astmatice tardive greu controlabilă medicamentos.

Modificările imunologice sunt caracteristice.

Testele cutanate la antigene de *Aspergillus*, atât imediate cât și tardive, sunt *pozitive* la toți bolnavii în perioadele de exacerbare a bolii și scade în timpul remisiilor și la tratament cu corticosteroizi.

IgE specifice la antigenele de *Aspergillus* sunt mult mai sensibile în monitorizarea activității bolii.

Anticorpii precipitanți de tip IgG sunt prezenți în ser, dar nivelul acestora nu se corelează direct proporțional cu activitatea bolii.

Evoluție

Boala prezintă 5 stadii clinice: 1) stadiul acut; 2) de remisie; 3) de exacerbare; 4) de astm corticoid dependent, și 5) de fibroză pulmonară.

Diagnosticul

Criteriile de diagnostic ale ABPA sunt: astm bronșic, infiltrate pulmonare prezente sau în antecedente, teste cutanate pozitive pentru *Aspergillus*, IgE serice totale crescute, prezența în ser a anticorpilor precipitanți anti-*Aspergillus*, eozinofilie sanguină, nivel seric al IgE și IgG anti-*Aspergillus* mai ridicat decât la pacienții cu astm, bronșiectazie proximală.

Tratament

Singurul tratament eficace în frânarea evoluției bolii îl reprezintă *corticoterapia sistemică de lungă durată*: prednison 0,5 mg/kgc, continuat 3 luni după dispariția modificărilor radiologice din stadiul acut.

TRATAMENTUL CU BRONHOSPASMOLITICE, CORTICOSTEROIZI TOPICI ETC. POATE FI UTIL, DAR NUMAI PENTRU CONTROLUL SIMPTOMELOR ASTMATICE. MEDICAȚIA ANTIFUNGICĂ NU S-A DOVEDIT A FI EFICIENTĂ.

Recomandări bibliografice

1. Alberts MW. Hypersensitivity pneumonitis and eosinophilic pneumonia syndromes. Pulmonary Board Review, American College of Chest Physicians, 257, 1994.
2. Anderson JA. Allergic reactions to drugs and biological agents. JAMA, 268:20, 2845, 1992.
3. Apter A, Evans R. Food Allergy. Allergy Proc, 14:140-146, 1993.
4. Apter A, Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Allergy Proc 14:2, 127, 1993.
5. Bernstein J, Zeiss CR, Sonenthal KR, Paterson R. Atopic dermatitis. Allergy Proc, 14:2, 129-130, 1993.
6. Bernstein JA. Nonimmunologic adverse drug reactions. Postgrad Med, 98:1, 120, 1995.
7. Bousquet JB, Michel FB. *In vivo* methods for study of allergy. In: Allergy. Principles and practice. Middleton E. et al. Eds, Mosby Co., 573, 1993.
8. Friedlaender MH. Immunologic aspects of diseases of the eye. JAMA, 268:20, 2869, 1992.
9. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO Workshop Report. Publ. Nr. 95-3659, 1995.
10. Holgate ST, Church MK. Allergy. Gower Med Publ, London-New York, 1, 1993.
11. Horan RF, Schneider LC, Sheffer AL. Allergic skin disorders and mastocytosis. JAMA, 268:20, 2858, 1992.

13. International consensus report on diagnosis and treatment of bronchial asthma. Bethesda, 1992.
14. International Consensus Report on the Diagnosis and Management of Rhinitis, *Allergy*, 10, 49, 1994.
15. Lawlor Jr GJ, Fischer TJ, Adelman DC. *Manual of Allergy and Immunology*, Little, Brown and Co, Boston/New York/Toronto/London, 1995.
16. Miller TP, Zeiss CR. Urticaria and angioedema. *Allergy Proc*, 14:2, 129-130, 1993.
17. Mygind N, Dahl R, Pedersen S, Thestrup-Pedersen K. *Instant Allergy* . Blackwell Sci Publ, Oxford-London-Edinburgh-Boston-Palo Alto-Melbourne, 439, 1986.
18. Mygind N. *Essential allergy*. Blackwell Sci Publ, Oxford-London-Edinburgh-Boston-Palo Alto-Melbourne, 439, 1986.
19. Sonenthal KR, Shaughnessy MA. An overview of allergens. *Allergy Proc* 14:2, 106-107, 1993.
20. Stoenescu M. Manifestările clinice ale alergiei alimentare la copil. *Infomedica*, 17, 180-185, 1995.
21. Stoloff R, Harris K, Grammer L, Patterson R. *In vitro* tests for allergy and immunology. *Allergy Proc* 14, 2, 114-115, 1993.
22. Yunginger JW. Anaphylaxis. *Ann Allergy*, 69:87, 1992.