

# Diagnostická kritéria a úskalí pylové alergie

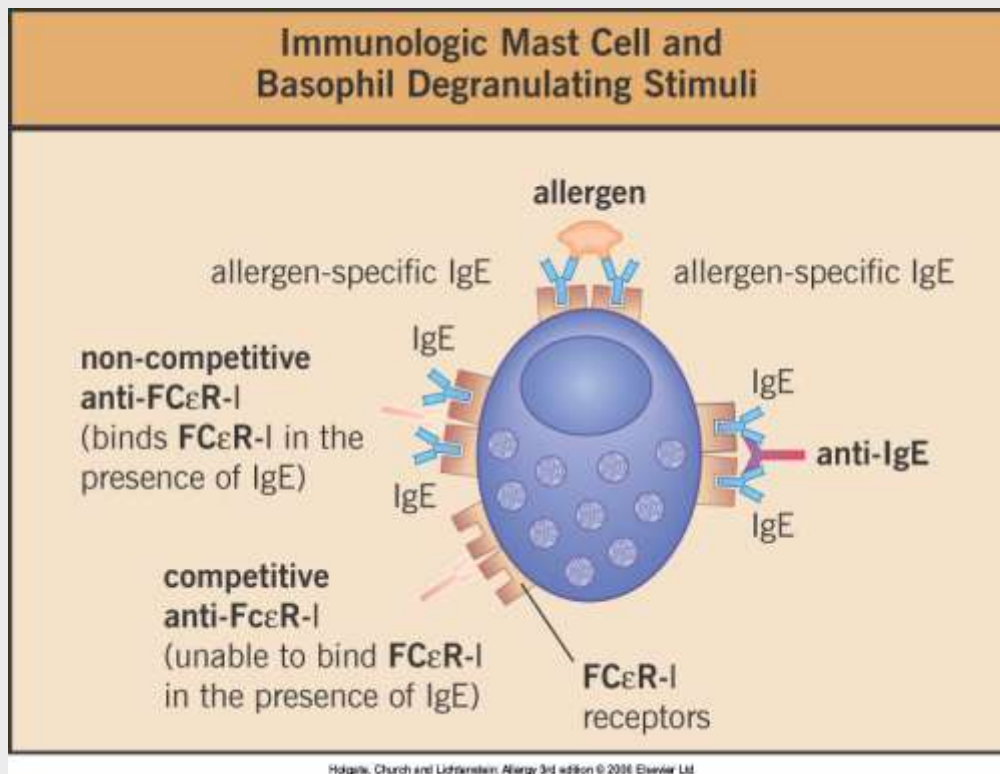
Petr Kučera

Oddělení alergologie a klinické imunologie

Ústav imunologie

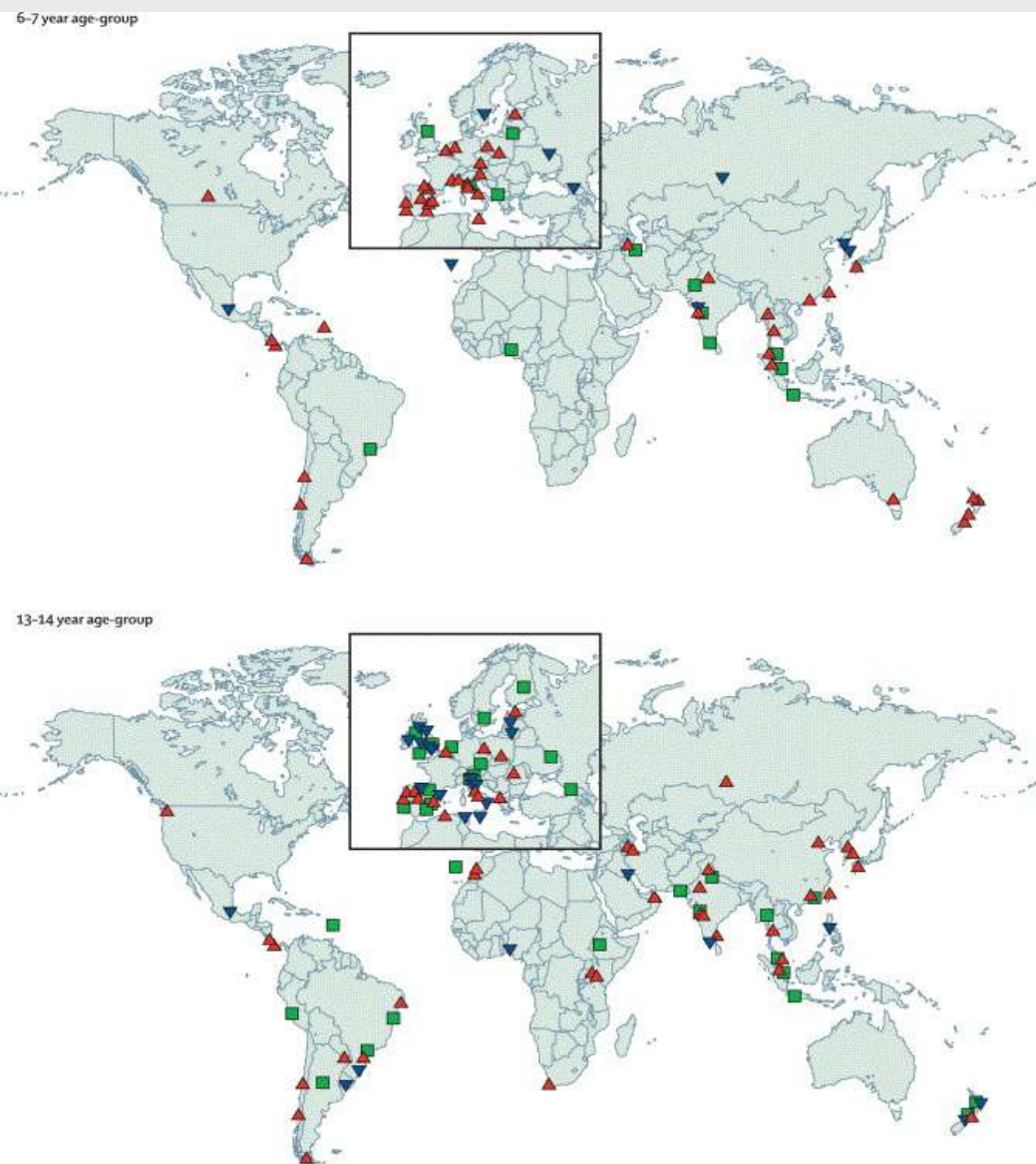
FNKV a 3. LF UK Praha

# Definice alergické reakce (pylový alergen)



- Průnik alergenu přes sliznice
- Prezentace alergenu (DC)
- Abnormální reaktivita T lymfocytů (Th2)
- preferenční izotypový přesmyk pro IgE
- Senzibilizace žírných buněk a bazofilních Leu

# Prevalence alergické rinitidy - ISAAC I a III



- Mapa světa - směr změn v prevalenci příznaků alergické rinokonjunktivitidy (věk 6–7 let a 13–14 let)
- Symbol = centrum
- **Modrá** – prevalence snížena  $\geq 1$  SE/rok
- Zelená – malé změny ( $< 1$  SE)
- **Červená** – prevalence vzrostla  $\geq 1$  SE/rok

# Pylová alergie

- systémové onemocnění na podkladě IgE vazby na vyvolávající alergen a spuštění kaskády dějů (***příčinnost***)
  - příznaky a nálezy rinitidy
  - konjunktivitidy
  - bronchiálního astmatu
  - kožní projevy
  - celkové, méně specifické příznaky
    - „**hay fever**“

# Anamnéza - klinické vyšetření

- Je rodinná anamnéza atopie?
- Je dominující příznakem nosní sekrece, kýchání, svědění, nosní obstrukce?
- Jsou příznaky z jiných systémů (spojivky, dolní DC, kůže)?
- Je časová a místní souvislost s expozicí alergenů?

# Fyzikální vyšetření

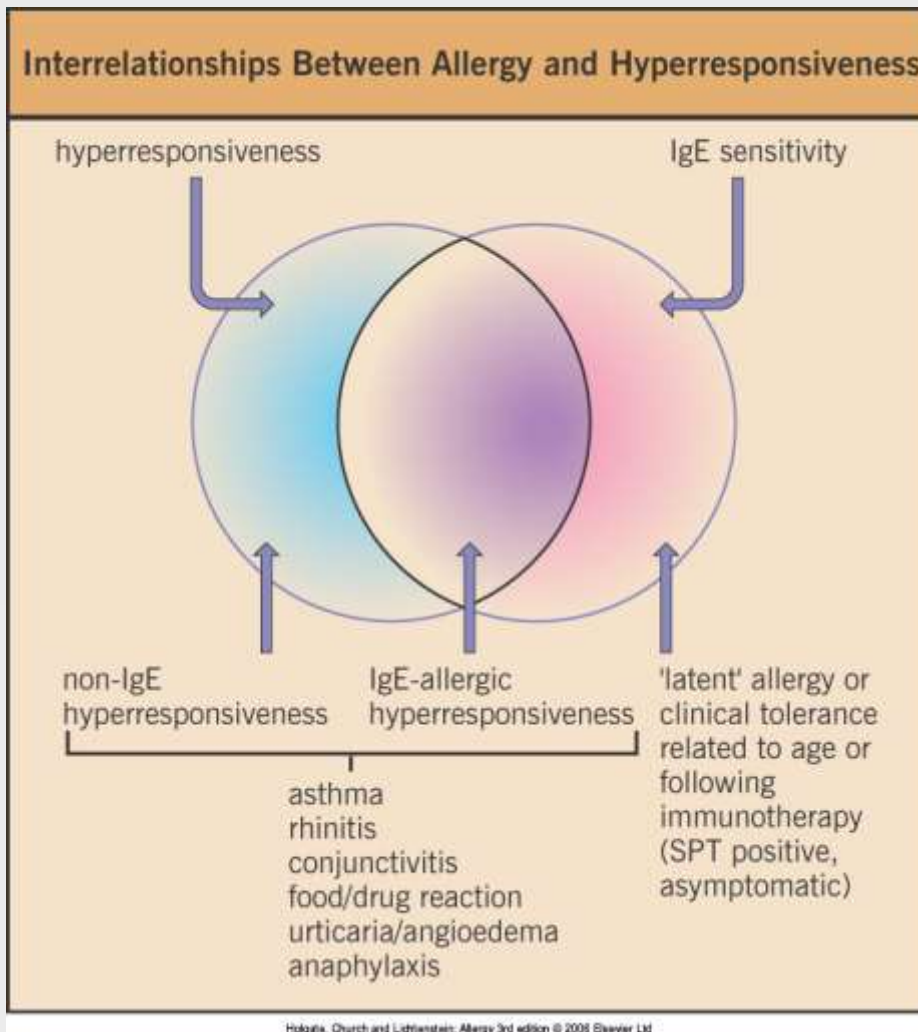
- Typické příznaky prokazující alergický zánět v dané lokalizaci a onemocnění
  - „allergic shiners“ infraorbitální tmavé oblouky (venózní plexy)
  - „alergický pozdrav“ a související změny na hřbetu nosu, dýchání ústy
  - konjunktivitis serosní
  - bronchospasmus



# Vyšetření další

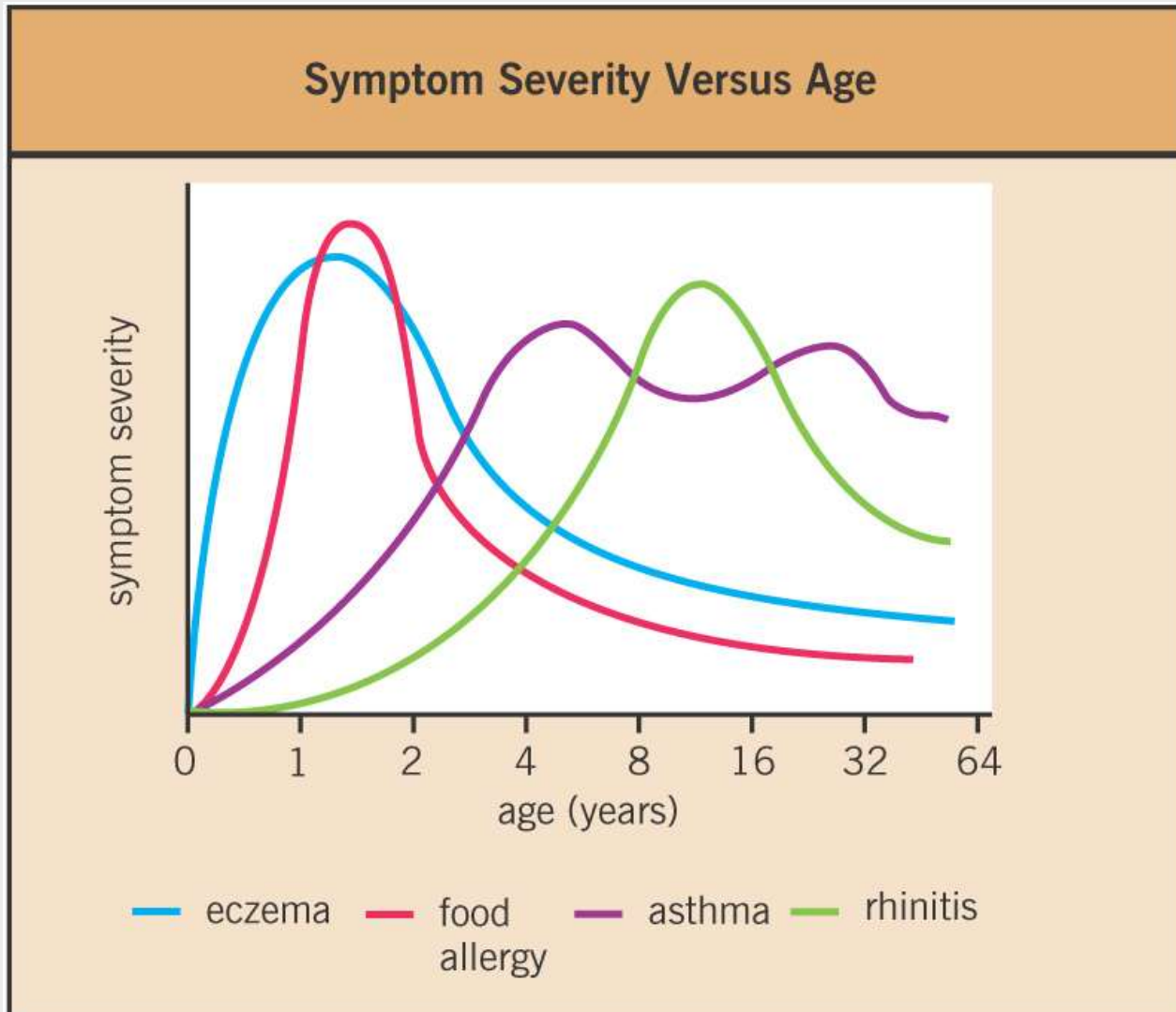
- Rhinoskopie
  - strukturální deformity
  - množství sekretu, charakter
  - stav sliznice – edém, hyperplazie, reakce na farmakologické podněty
- Oční vyš. – vyloučení jiné oční choroby (vernální katar, infekční konjunktivitis)
- Vyšetření plicních funkcí

# Vzájemný vztah mezi alergií a orgánovou funkcí/hyperreaktivitou



- Funkční vyšetření orgánu
  - rinomanometrie
  - plicní funkce
- obojí může mít složky zprostředkované IgE i non-IgE mechanismy

# Manifestace alergie se liší s věkem – alergický pochod



# Diagnostika pylové alergie

## - *anamnéza, klinický obraz*

- posouzení klinického stavu, zda
  - jde o alergickou rinitidu, konjunktivitidu
  - jedná se o bronchiální astma
  - jedná se o kožní alergický projev (atopický ekzém/dermatitis, urtikarie)
  - jedná se o celkové příznaky alergie
- Rizika dg. chyby
  - nejde o konjunktivitis, rinitis
  - nejde o astma
  - rinitis, astma jsou způsobeny jinými důvody

# Jiné příčiny nosní kongesce

## Léky

- |                             |                                |
|-----------------------------|--------------------------------|
| – PAK                       | neznámo                        |
| – reserpin                  | deplece noradrenalinu          |
| – guanethidin               | blokáda uvolnění noradrenalinu |
| – propranolol               | adrenergní blokáda             |
| – thioridazin               | beta-adrenergní blokáda        |
| – tricyklická antidepresiva | blokáda vychytávání noradr.    |
| – aspirin                   | syntéza vazodilat LT ??        |

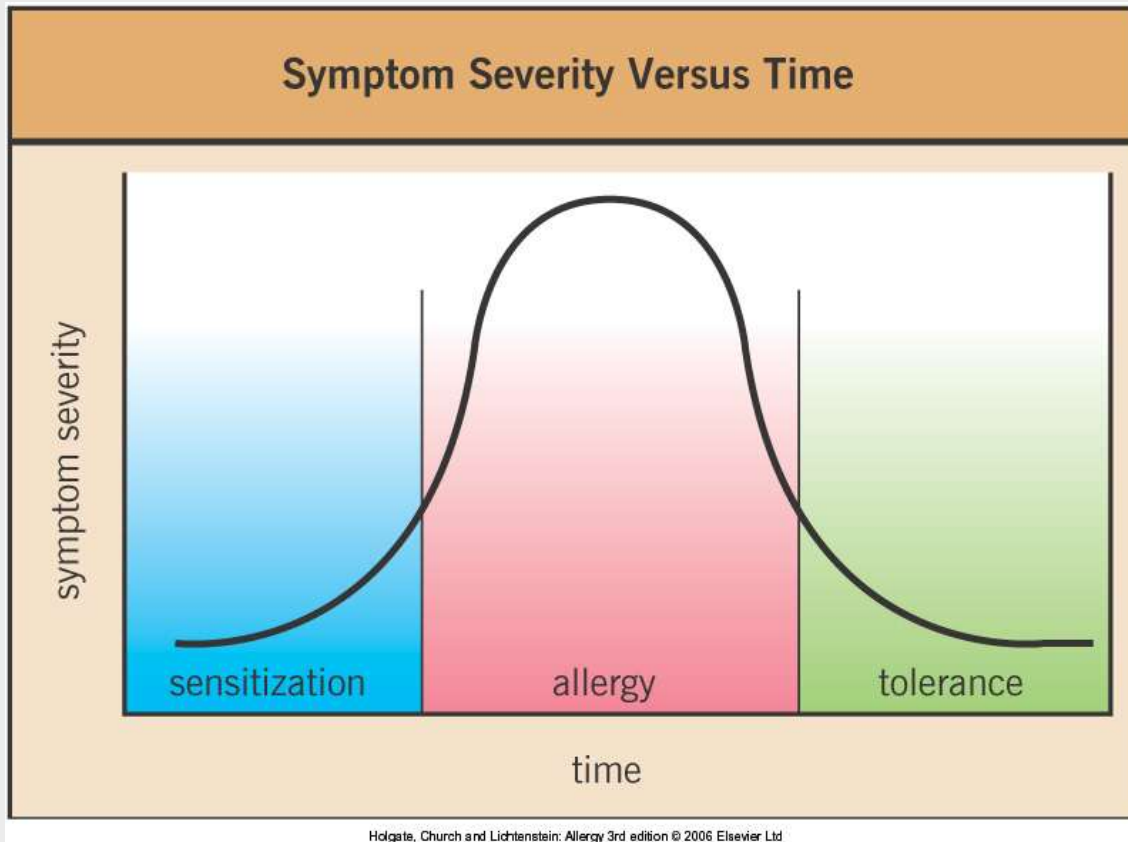
## Mechanismus

**Infekce – dutina nosní, PN dutiny**

**Gravidita**

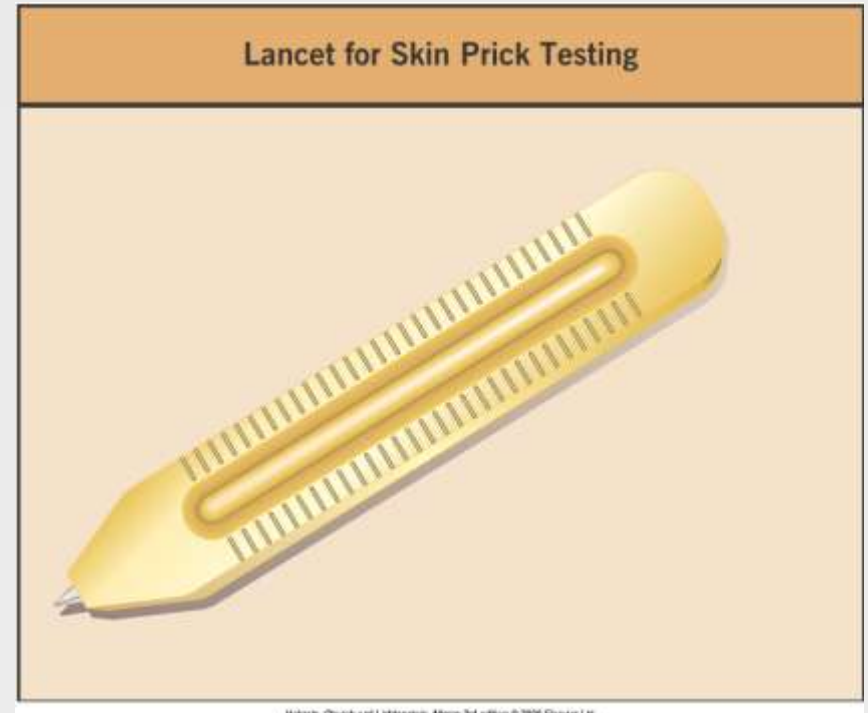
**Strukturální změny – septum, polypy**

# Senzibilizace ( SPT) a klinické příznaky (alergie)



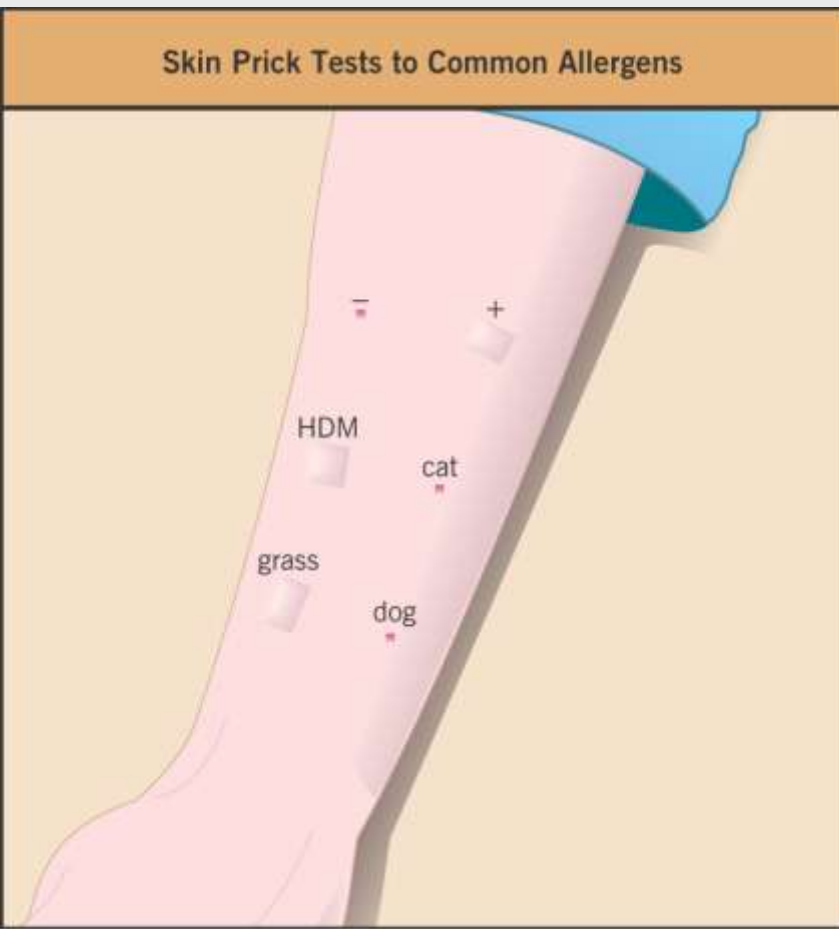
- senzibilizace se vyvíjí s věkem
- k projevu alergie dojde z neznámých důvodů
- alergie může vymizet a senzibilizace zůstává
- alergie i senzibilizace se s věkem snižuje

# Metody zjištění senzibilizace kožní prick test (SPT)

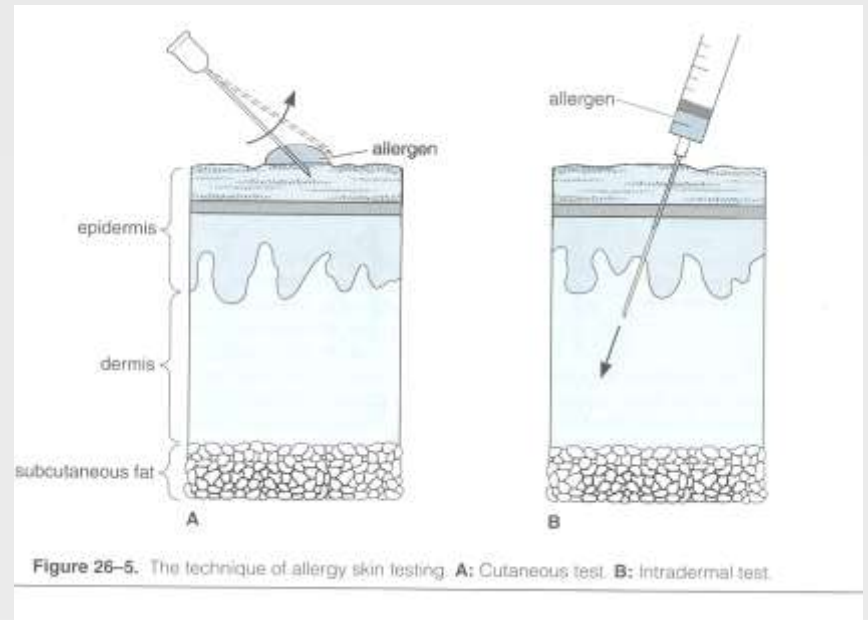


- průkaz specifické reakce kožních mastocytů
- nemoci, léky, aktuální stav ovlivňuje výsledek

# SPT a IDT

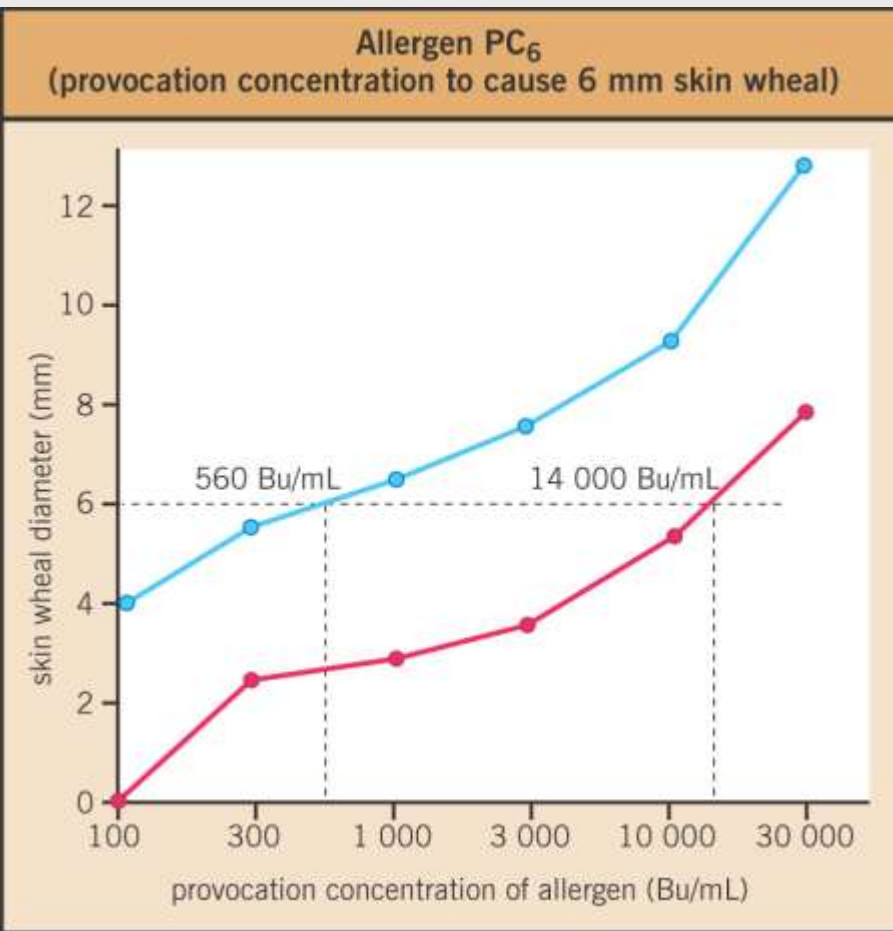


Holgate, Church and Liberman: Allergy 3rd edition © 2006 Elsevier Ltd



- IDT má vyšší senzitivitu, ale větší riziko, traumatizaci a menší reproducibilitu

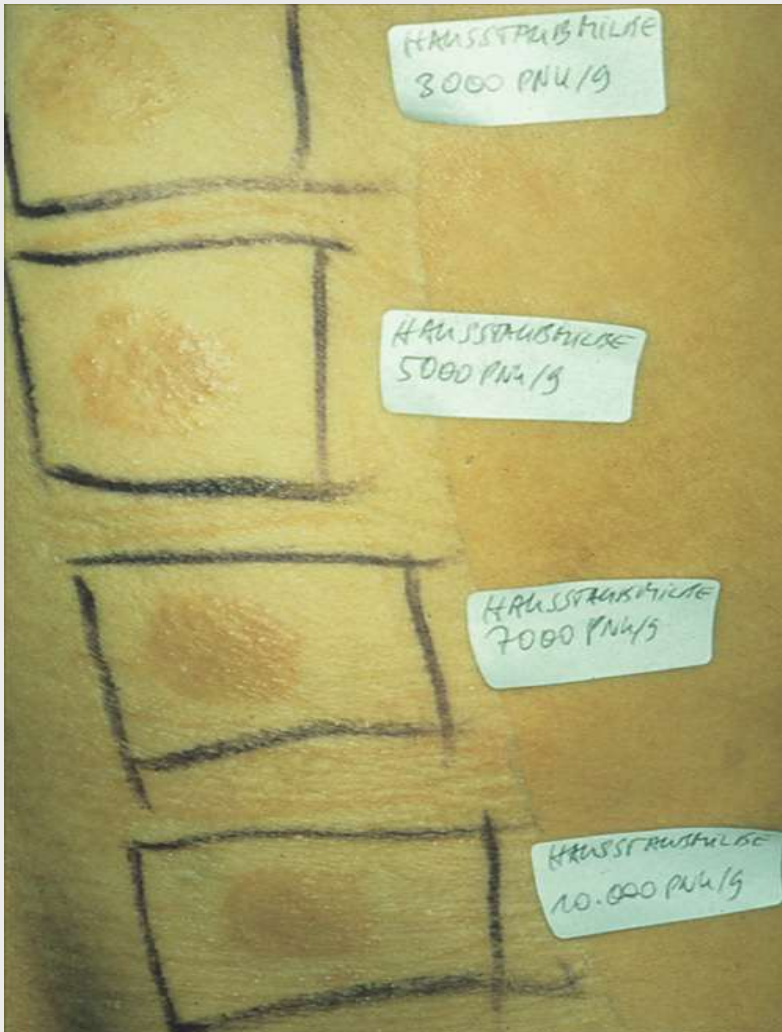
# Možnosti kožního testu



Higgin, Church and Liehnerstein: Allergy 3rd edition © 2005 Elsevier Ltd

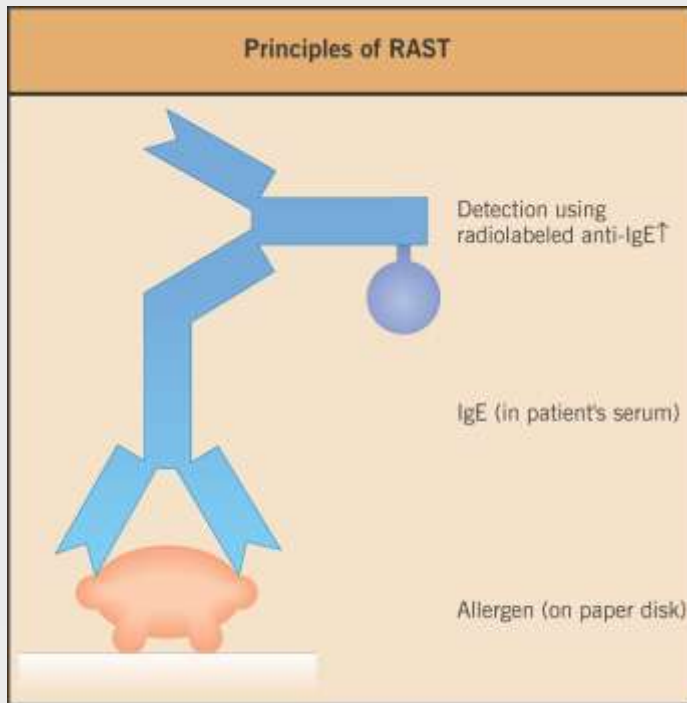
- Správně provedený kožní testy umožňuje odhad biologické aktivity alergenu
- Kvantifikace kožní odpovědi
  - průměr, plocha pupenu (dokumentovat, planimetrie, fotografie)
- Kožní reaktivita je metoda umožňující porovnání různých alergenních extraktů nebo látek s nespecifickou reaktivitou

# Atopy patch test



- Přecitlivělost IV. typu může být vyvolána i pylovými alergeny

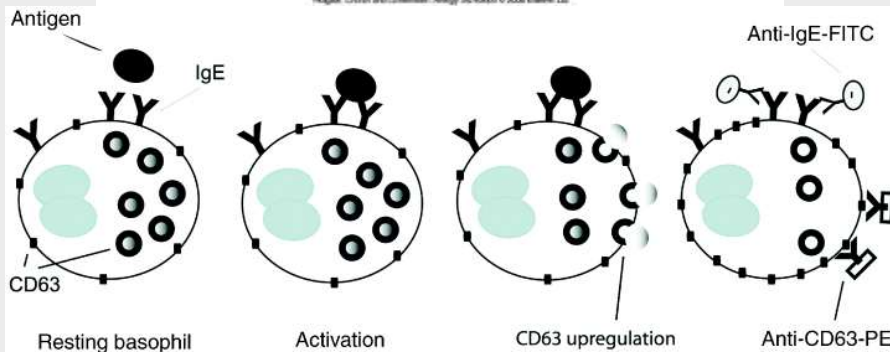
# In vitro diagnostika senzibilizace na pylové alergen



- Imunochemické metody detekce volného IgE se známou specifitou

– vyjímka - cirkulující IgE není detekováno, snad lokální syntéza?

- Testy produkce LT, aktivace bazofilních Leu, proliferace/aktivace T lymfocytů



# Úskalí testů senzibilizace

- metodické pochybení při provedení testu
- alergenový extrakt
  - crude extract – zastoupení druhu, zralost pylu
    - izoformy alergenu
    - přítomnost adekvátního zdrojového materiálu (odrůdy) v dané oblasti, kde používáno
    - extrakční procedura
    - stabilita extraktu
      - užití pestrých metod kvantifikace alergenů v extraktu
- Izolované alergeny, rekombinantní alergeny

# Zkřížená reaktivita, ko-senzibilizace

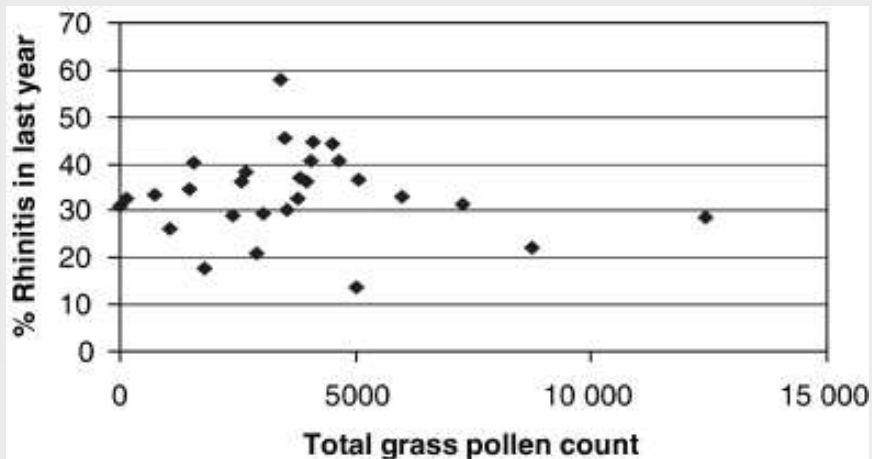
- *cross-reactivity* - IgE proti jednomu alergenu rozpoznává podobný protein z jiného zdroje, se kterým se organismus neseťkal (může spustit projevy nebo je irrelevantní). Důvodem je sekvenční identita >70 %, posttranslační modifikace (glykosylace - CCD)
- *co-recognition* - rozpoznání většího počtu epitopů, kdy nelze rozeznat primární senzitizer
- family restricted homologous molecules

# Květenství, pylové zrno, alergen



Faktory vedoucí ke vzniku  
senzibilizace (na pylové alergen)

# Rizikové faktory senzibilizace – expozice pylovým alergenem

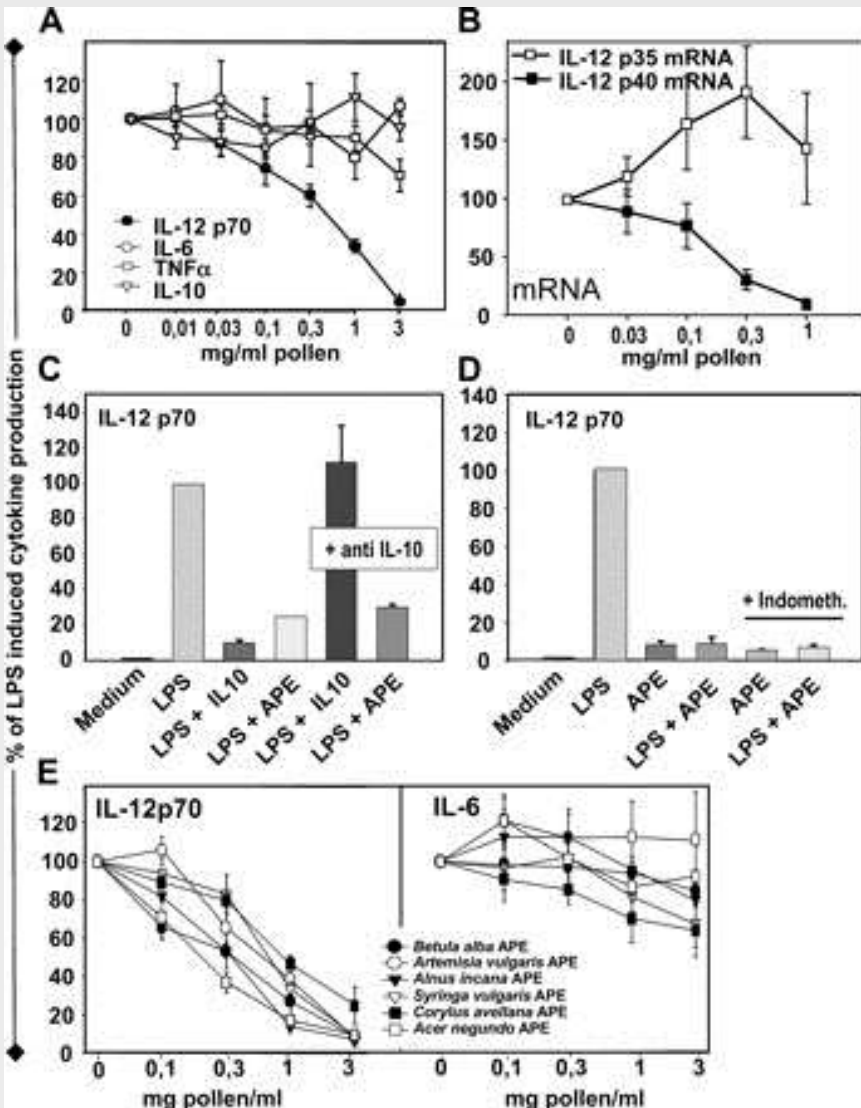


- Existence pylových alergenů je nezbytná pro rozvoj alergického onemocnění, ale....
- Pylové množství ve vztahu k prevalenci alergické rinokonjunktivitidy (ISAAC, 28 center v 11 zemích)
- Nevýznamný vztah mezi množstvím pylových alergenů a vzniku astmatu, ekzému, je **inverzní vztah ke vzniku alergické rinitidy.**

# Fyzikální, chemické vlastnosti pylových zrn, které ovlivňují riziko senzibilizace a vznik alergie

- velikost, váha
- schopnost sedimentace
- proteázový účinek alergenů –  
poškození epitelu, větší kontakt s APC,  
interakce s buněčnými receptory

# Další biologické vlastnosti pylových zrn

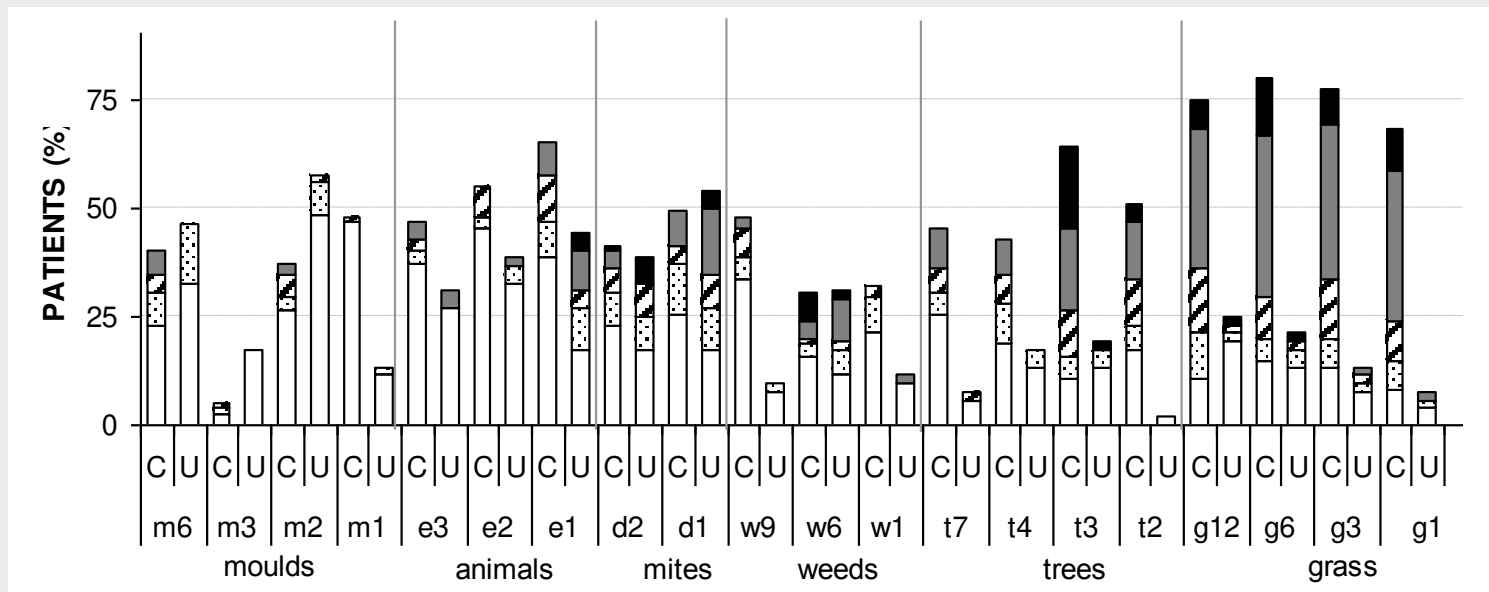


- Vodní extrakt *Betula alba* L. (*Bet.-APE*) selectivně inhibuje produkci IL-12 p70 z dendritických buněk aktivovaných LPS nebo CD40L

- Toto ukazuje, že E1-fytoprostany původem z pylu jsou podobné endogenním PGE2 (obdobná biologická funkce), ale rovněž fungují jako modulátory funkce DC ve smyslu polarizace Th2.

# Geografická variabilita výskytu pylu a senzibilizace

- Historie expozice a senzibilizace v dané oblasti – Bříza jako typická rostlina se specifickou distribucí – změna situace v ČR
- Proportion (%) of Czech (C) and Ukrainian (U) atopic patients sensitized to airborne allergens in relation to by the level of circulating IgE
- 0.35 – 3.5 kU/l, 3.5-17.5 kU/l, 17.5-50 kU/l, 50-100 kU/l, >100 kU/l



Locus	cM (Marshfield)	Marker	LOD <sup>1</sup> / <i>P</i> - level	Association (corr. <i>P</i> – level <sup>2</sup> )		Allergen-specific IgE <sup>5</sup>
				Marker <sup>3</sup>	Alleles <sup>4</sup>	
5q31.1	139.33	D5S816	1.77 / 0.002			g12
			1.35 / 0.006			g3
			1.27 / 0.008			g1
5q33.2	157.57	D5S1507	1.17 / 0.01			w9
			<b>2.11 / 0.0009</b>			<b>g12</b>
			1.47 / 0.005			g6
			1.41 / 0.005			g3
			1.95 / 0.0014			g1
7p14.2	54.65	D7S2250		0.026	147 bp / 0.034	w9
8q12.1	71.00	D8S285	<b>2.11 / 0.0009</b>			<b>inhalant atopy<sup>6</sup></b>
			1.22 / 0.009			m3
			1.36 / 0.006			m2
			1.11 / 0.012			e2
			1.21 / 0.009			e1
			1.05 / 0.014			d2
			1.04 / 0.014			d1
			<b>2.42 / 0.0004</b>			<b>w9</b>
1.14 / 0.011			w1			
1.59 / 0.003			f35			
12q14.1	75.17	D12S1298			199 bp / 0.043	w6
12q23.1	105.18	D12S1059	1.12 / 0.012			e1
			1.00 / 0.02			f20
13q14.2	45.55	D13S165			185 bp / < 0.000001	d2
			1.80 / 0.002			w9
			<b>3.14 / 0.00007</b>			<b>w1</b>
16q24.1	124.73	D16S3253	1.33 / 0.007			inhalant atopy <sup>6</sup>
			1.32 / 0.007			food atopy <sup>6</sup>
			1.72 / 0.002			g3
20p13	9.53	D20S473	1.30 / 0.007			e3

# Genová regulace IgE tvorby

U myši byl popsán lokus *Lmr9* kontrolující syntézu IgE.

Testováno spojení specifické IgE produkce s lokusem 8q12 v homologní pozici s *Lmr9* a další kandidátní oblasti.

# Senzibilizace – další rizikové faktory

- znečištění ovzduší
  - Diesel Exhaust Particles (DEP) – vázané silice, Fe, Al, Mg, Mn, S
  - dochází ke koncentraci alergenů
  - eluované alergeny jsou adsorbované

# Možné mechanizmy tvorby aerosolu obsahujícího alergeny

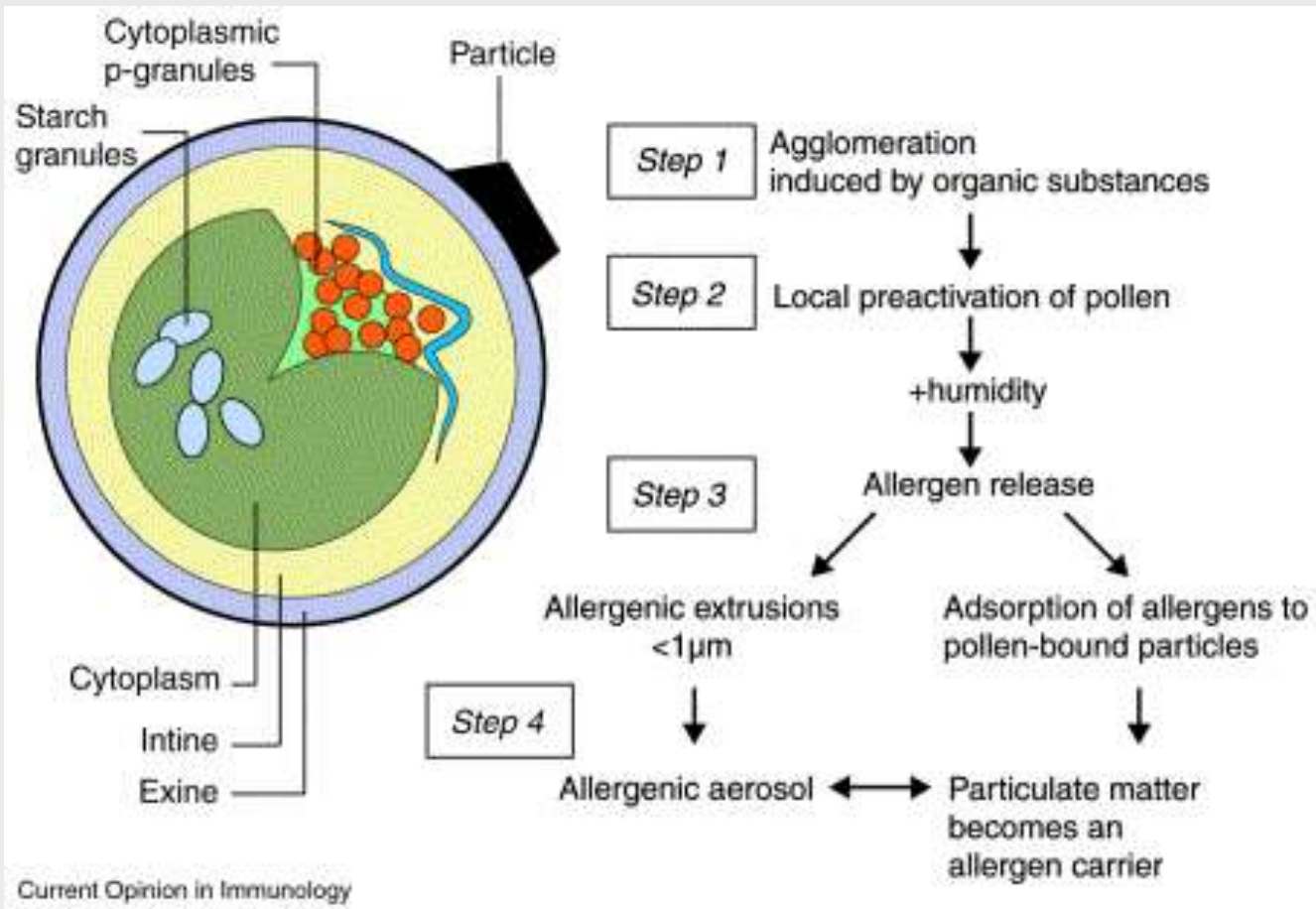


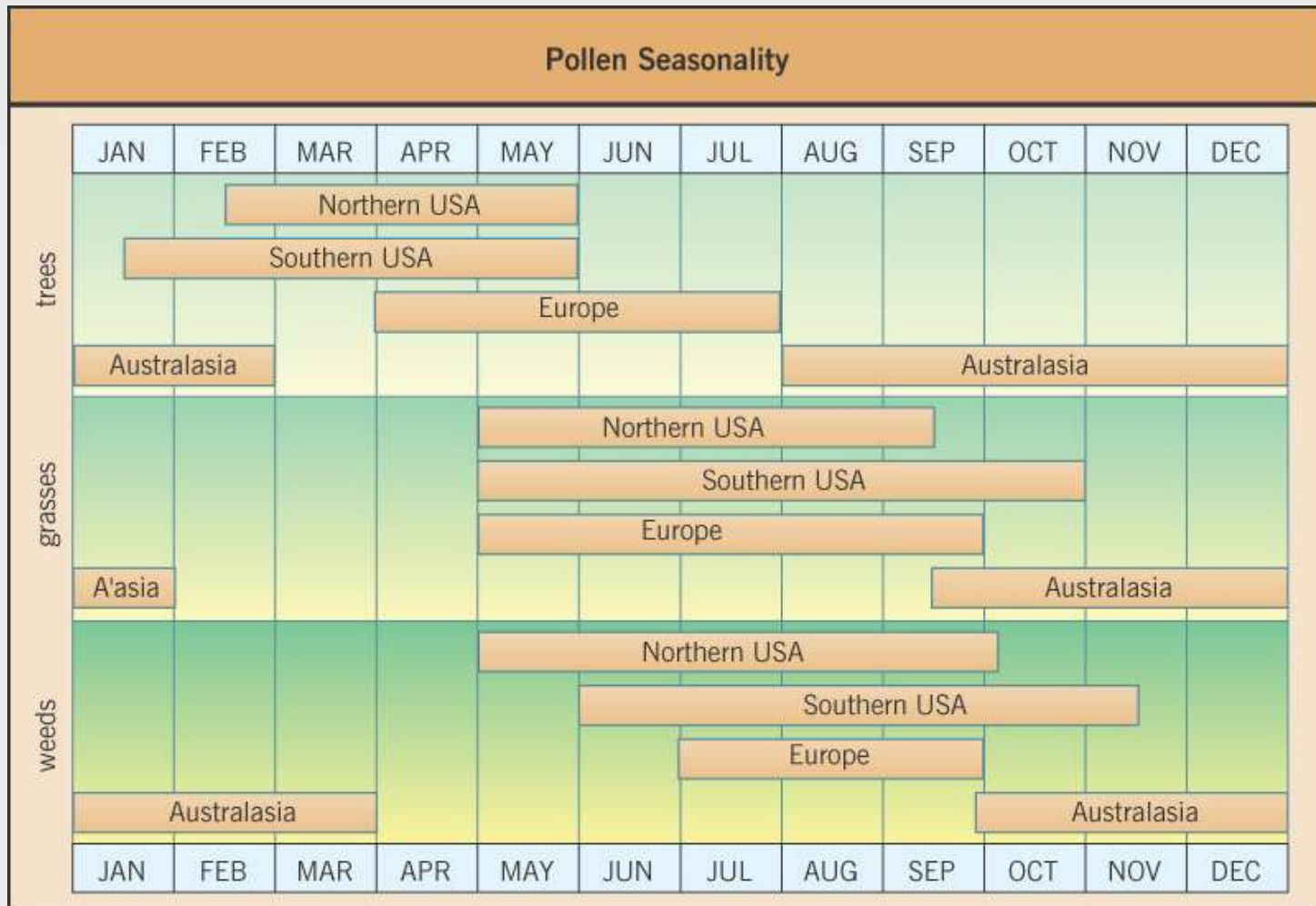
Schéma  
pylového zrna  
s přichycenou  
částicí -  
interakce pylu a  
partikulí  
Různé kroky v  
tvorbě  
alergenního  
aerosolu

# Diagnostika pylové alergie

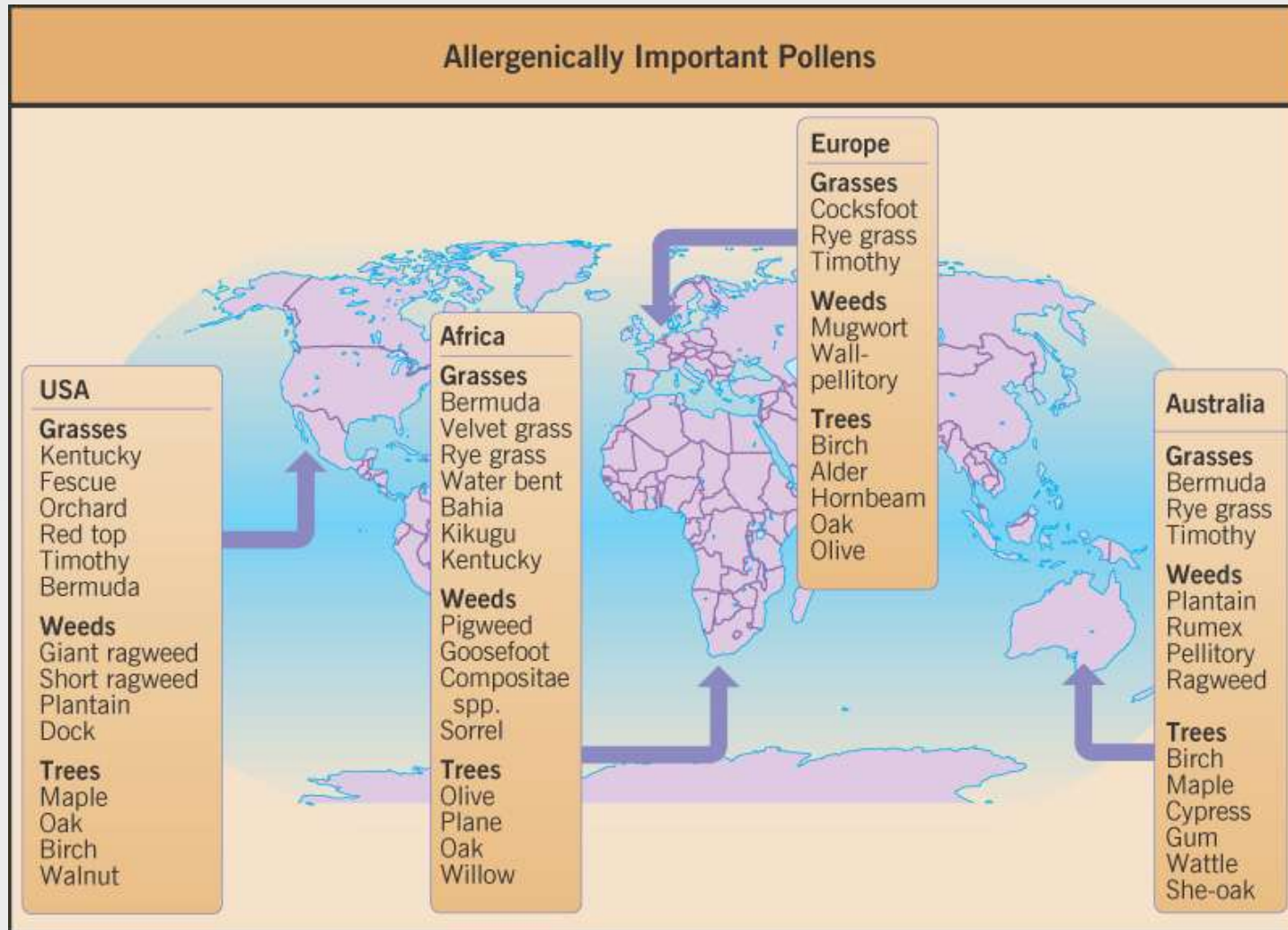
- *anamnéza, klinický obraz +  
senzibilizace*

- prokázali jsme vzájemnou příčinnou souvislost – je senzibilizace příčinou alergických projevů?
- roční periodicitu projevů alergie ve vztahu k výskytu pylových zrn a alergenů
  - kalendář, dle lokality až 10 měsíců

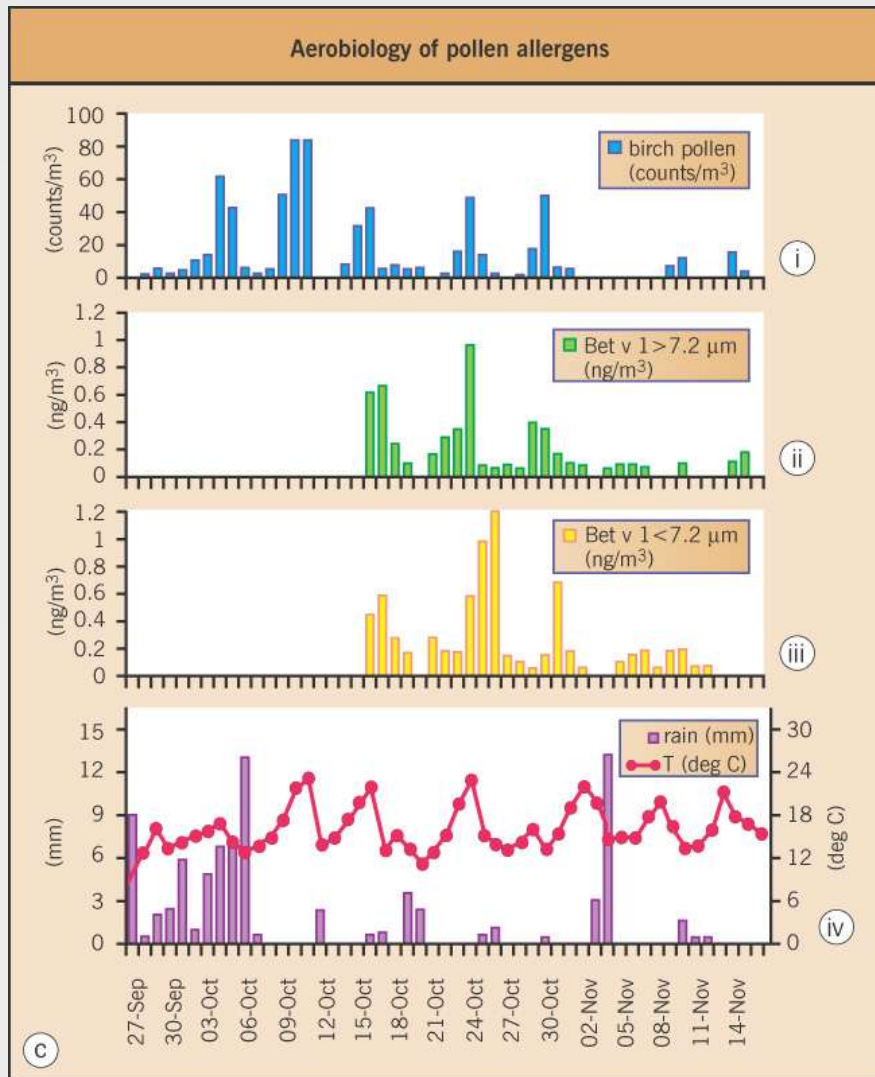
# Sezónnost pylových alergenů v různých oblastech



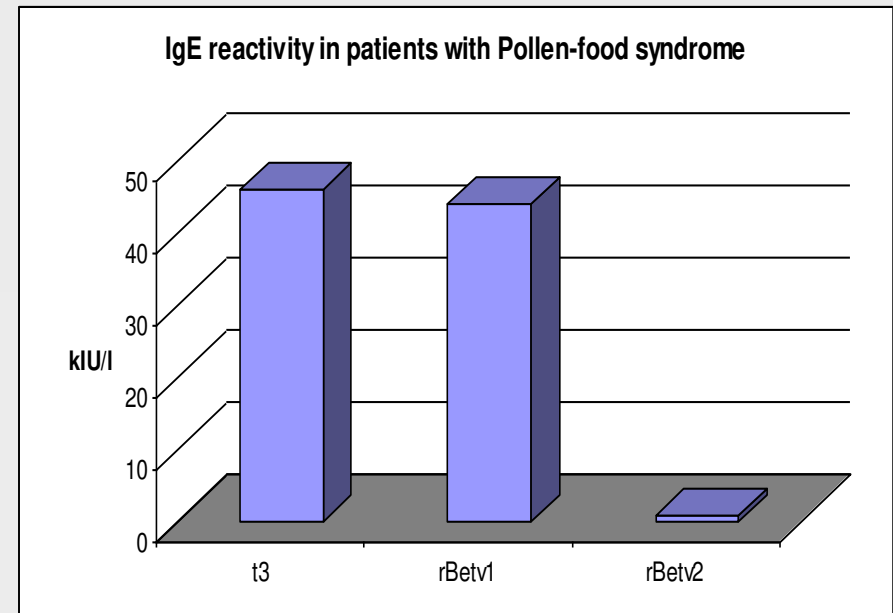
# Významné pylové alergeny v různých oblastech



# Výskyt Bet v 1, Bet v 2, senzibilizace na izolované alergeny

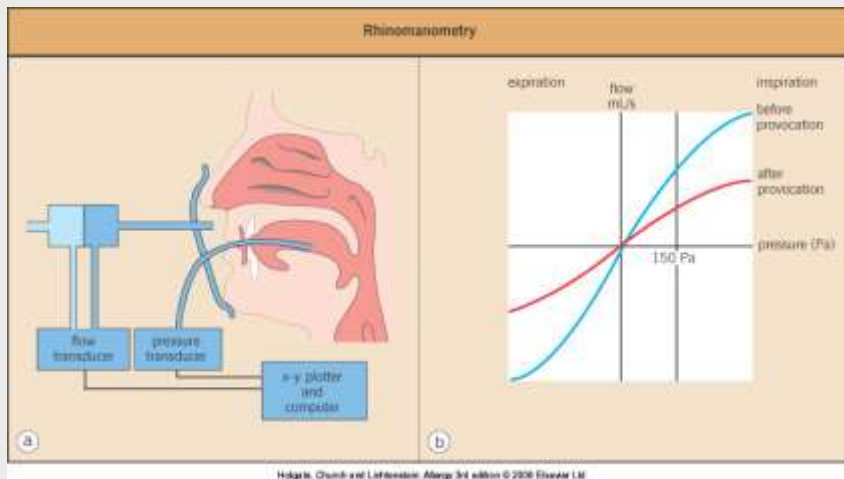


- Pacienti s alergií na pyl břízy a projevy potravinové alergie



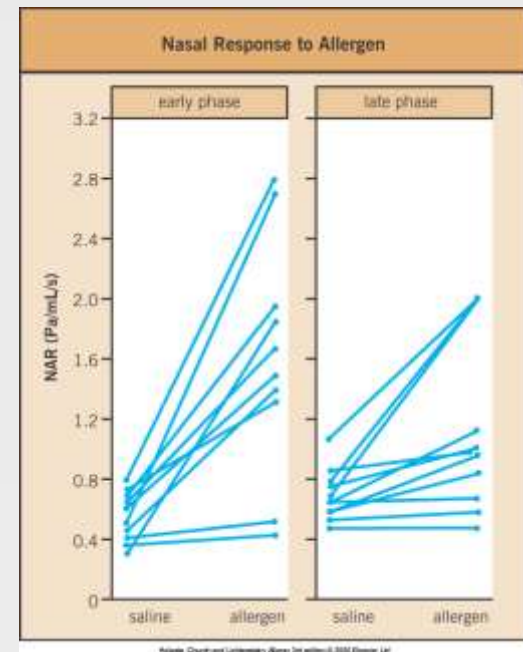
# Průkaz orgánové, specifické reaktivity – je reakce alergen-IgE příčina orgánové reakce?

- Rhinomanometrie



- Konjunktivální test
- Bronchiální provokační test

- Nazální provokační test



- Základní diagnostika senzibilizace a alergie na pylové alergenů není obtížná
- Je třeba dále objasnit faktory, které vedou k výše uvedenému nebo modifikují imunitní odpověď
- Je žádoucí ovládnout predikci tohoto typu alergie (i když ji umíme relativně dobře léčit)