

8. Streszczenie

Choroby alergiczne są na początku XXI wieku są globalnym problemem zdrowotnym. Atopowe zapalenie skóry (AZS) występuje u 20% dzieci i u ok. 1-3% dorosłych, alergiczny nieżyt nosa dotyczy 20-30% populacji ogólnej, na astmę choruje 300 mln ludzi na całym świecie. Astma ma podłoże alergiczne u 80% dzieci i 50% dorosłych.

Za rozwój objawów alergii odpowiedzialne są cztery mechanizmy immunologiczne: typy I-III to reakcje humoralne, w których antygen (alergen) stymuluje produkcję swoistych przeciwciał, typ IV to reakcja komórkowa wywołana przez limfocyty T. Reakcja immunologiczna I typu, mediowana przez IgE odgrywa rolę w patogenezie astmy, alergicznego nieżyty nosa i atopowego zapalenia skóry. Reakcję alergiczną I typu można wykazać przez wykonanie punktowych testów skórnych (SPT) lub przez oznaczenie alergenowo swoistych przeciwciał IgE (asIgE). Według piśmiennictwa w patogenezie atopowego zapalenia skóry mają znaczenie dwa typy reakcji immunologicznych – reakcja typu I, mediowana przez IgE i reakcja typu IV, opóźniona, mediowana przez limfocyty T. W diagnostyce reakcji opóźnionej stosuje się atopowe testy płatkowe (APT). Podczas ich wykonania odtwarzana jest reakcja alergiczną typu IV – odpowiednio długi (48-godzinny) kontakt alergenu ze skórą doprowadza do powstania ograniczonych zmian wypryskowych, takich samych jakie widzimy u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. Zidentyfikowanie (za pomocą tych badań) klinicznie istotnych alergenów pozwala na wdrożenie strategii postępowania mającej na celu zmniejszenie narażenia na te alergeny, w tym unikania uczulających pokarmów oraz na zakwalifikowanie pacjentów z alergią IgE-zależną do immunoterapii swoistej.

Celem pracy jest analiza częstości występowania dwóch typów reakcji immunologicznych w skórze, natychmiastowej i późnej, po różnej aplikacji tego samego alergenu u chorych na atopowe zapalenie skóry, astmę i alergiczny nieżyt nosa.

Do oceny reakcji immunologicznej typu opóźnionego (komórkowego) wykorzystywano atopowe testy płatkowe. Reakcję natychmiastową mediowaną przez IgE oceniano na podstawie punktowych testów skórnych i poziomów alergenowo swoistych IgE (asIgE) w surowicy. Ponadto dla oceny klinicznej pacjentów chorujących na AZS wykorzystano indeks SCORAD.

Materiał do badań stanowiło 23312 kart informacyjnych pacjentów hospitalizowanych w Oddziale Alergologii i Chorób Płuc Szpitala Dziecięcego Polanki im. Macieja Płażyńskiego Sp. z o. o. w Gdańsku w okresie od 1 stycznia 1996 roku do 28 lutego 2012 roku. Wybrano 830 kart informacyjnych pacjentów, u których wykonano atopowe testy płatkowe z alergenami powietrznopochodnymi i pokarmowymi. Po analizie kompletności danych zawartych w kartach informacyjnych grupę badaną zawężono do 711 pacjentów. Grupa ta składała się z 406 dziewczynek (57,1%) i 305 chłopców (42,9%), średni wiek osób badanych wynosił 89,9 miesiąca, mediana wieku 79 miesięcy. U 560 dzieci rozpoznano atopowe zapalenie skóry (AZS), u 151 dzieci astmę oskrzelową (AO), a u 260 dzieci alergiczny nieżyt nosa (ANN). Chorzy, u których rozpoznano astmę oskrzelową i/lub alergiczny nieżyt nosa zakwalifikowani zostali do grupy pacjentów z chorobą układu oddechowego (ChUO). W oparciu o rozpoznania kliniczne podzielono badanych na cztery grupy: grupa A (AZS bez ChUO) – 314 osób, grupa B (ChUO bez AZS) – 61 osób, grupa C (AZS i ChUO) – 246 osób, grupa D (inne schorzenia bez AZS i ChUO) – 90 osób. Dodatkowo APT stwierdzono u 71,9%, dodatkowo SPT u 60,5%, dodatkowo oznaczenia asIgE u 54,1%, a dodatkowo SPT/asIgE u 66,2% pacjentów. U wszystkich hospitalizowanych dzieci dodatkowo atopowe testy płatkowe występowały z większą lub porównywalną częstością jak dodatkowo SPT/asIgE. Najczęściej uczulały roztocza kurzu domowego – *Dermatophagoides*

pteronysinus i *Dermatophagoides farinae* (dodatnie testy płatkowe stwierdzono odpowiednio u 59,8% i 57,8% pacjentów) oraz żółtko (52,2%) i białko (46,7%) jaja kurzego. W grupie A dodatnie APT stwierdzono u 75,2% a SPT/asIgE u 55,1% pacjentów, w grupie B u 67,2% i u 85,5%, w grupie C u 79,3% i u 89,8%, w grupie D u 43,3% i 29,8% pacjentów.

U pacjentów chorujących tylko na atopowe zapalenie skóry (grupa A) stwierdzono znamienne większą częstość dodatnich atopowych testów płatkowych niż dodatnich testów SPT/asIgE. W grupie A dodatnie APT występowały od 1,37 (dodatnie testy co najmniej alergenem spośród wszystkich alergenów używanych do testowania) do 3,57 razy częściej (dodatnie testy z alergenami *Cladosporium herbarum*) niż dodatnie SPT/asIgE.

U pacjentów z grupy A i C (dzieci z AZS oraz z AZS i ChUO) dodatnie atopowe testy płatkowe występują znamienne częściej niż u pacjentów z grupy D (bez AZS i ChUO). Dotyczy to testów z co najmniej jednym alergenem, z alergenami *Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae*, z alergenami kota, psa, pyłków traw (tylko grupa A) i *Cladosporium* (tylko grupa C). Najczęstszym uczulającym alergenem wykrytym za pomocą APT wśród naszych pacjentów z AZS jak i wśród pacjentów z AZS i ChUO oraz z ChUO były roztocza kurzu domowego. W naszej pracy nie stwierdzono częstszego występowania dodatnich APT z poszczególnymi alergenami pokarmowymi (mleko krowie, białko i żółtko jaja kurzego, mąka pszenna i żytnia) u dzieci z AZS, w porównaniu do dzieci nie chorujących na to schorzenie. Nie stwierdzono także korelacji między indeksem SCORAD a dodatnimi atopowymi testami płatkowymi u pacjentów chorujących na AZS.

U pacjentów z AZS (grupa A i C) stwierdzono koincydencję obu typów nadwrażliwości – mediowanej przez IgE oraz nadwrażliwości typu IV zależnej od limfocytów T. Ryzyko względne wystąpienia dodatniego atopowego testu płatkowego jest większe, gdy jednocześnie stwierdza się dodani SPT/asIgE na korespondujący alergen i wynosi od 1,31 dla dodatniego atopowego testu płatkowego z *Dermatophagoides pteronyssinus* do 2,42 dla dodatniego APT z alergenami kota w grupie A oraz od 1,84 dla dodatniego APT z alergenami *Dermatophagoides pteronyssinus* do 2,46 z alergenami *Cladosporium herbarum* w grupie C.

Alergia IgE-zależna może sprzyjać alergii wywołanej przez mechanizmy komórkowe. Komórki Langerhansa w skórze opłaszczane przez swoiste IgE są skuteczniejsze w wychwytywaniu i prezentowaniu alergenu swoistym limfocytom T w porównaniu z komórkami Langerhansa pozbawionymi swoistych IgE. Z drugiej strony u części pacjentów z AZS może występować reakcja immunologiczna komórkowa, bez zaangażowania przeciwciał IgE. W grupie A (AZS) stwierdzono znamienne częstsze występowanie dodatnich APT z jednocześnie ujemnymi SPT/asIgE, niż dodatnich SPT/asIgE z jednocześnie ujemnymi APT z korespondującymi alergenami (dotyczyło to alergenów *Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae*, alergenów psa, *Alternaria tenuis* i *Cladosporium herbarum*). U 67,2% naszych pacjentów z ChUO (z ANN i astmą – grupa B) stwierdzono dodatnie atopowe testy płatkowe, a u 12,7% z nich stwierdzono dodatnie APT przy jednocześnie ujemnych testach SPT/asIgE.

U dzieci chorujących na astmę lub ANN (grupa B) oraz u dzieci chorujących na AZS i ChUO (grupa C) stwierdzono znamienne większą częstość dodatnich SPT/asIgE niż dodatnich APT.

Dodatnie SPT/asIgE znamienne częściej występowały u pacjentów z chorobą układu oddechowego (grupa B), niż u pacjentów z grupy A (tylko AZS) i grupy D (pacjenci z innymi schorzeniami bez astmy, ANN i AZS). Dodatnie SPT/asIgE występowały też znamienne częściej u pacjentów z chorujących na AZS i ChUO (grupa C), niż u pacjentów z grupy A i u pacjentów z grupy D. Nie stwierdzono znamiennej statystycznej różnicy między częstością dodatnich SPT/asIgE u pacjentów chorujących na AZS i ChUO oraz w grupie pacjentów z ChUO. U pacjentów z AZS i ChUO (grupa C) stwierdzono częstsze występowanie dodatnich asIgE/SPT z jednocześnie ujemnymi APT, niż dodatnich APT z jednocześnie ujemnymi

SPT/asIgE z korespondującymi alergenami (dotyczyło to alergenów kota, pyłków traw i brzozy). Takie wyniki, a także większa częstość dodatnich SPT/asIgE niż dodatnich APT w grupie B i C, świadczą o tym, że atopia związana jest silniej z ANN i astmą oskrzelową niż z AZS. Wyraźny związek atopii (większa częstość dodatnich SPT/asIgE) z atopowym zapaleniem skóry stwierdza się wówczas, gdy AZS współistnieje z ANN i astmą oskrzelową.

W naszym badaniu u dzieci poniżej 6. roku życia występowały częściej dodatnie atopowe płatkowe testy niż u dzieci powyżej 6. roku życia. Ryzyko względne wystąpienia dodatniego APT u dzieci poniżej 6. w porównaniu do dzieci powyżej 6. roku życia wynosiło od 1,26 (dodatnie APT z co najmniej jednym alergenem) do 2,26 (dodatnie APT z alergenami psa). Natomiast u dzieci powyżej 6. roku życia stwierdza się przewagę dodatnich SPT/asIgE w porównaniu do dzieci poniżej 6. roku życia. Ryzyko względne wystąpienia dodatniego SPT/asIgE było w tej grupie wiekowej większe niż u dzieci poniżej 6. roku życia i wynosiło od 1,15 (dodatnie SPT/asIgE z co najmniej jednym alergenem) do 1,96 (dodatnie SPT/asIgE z alergenami bylicy). Największą częstość dodatnich APT (89,3%) stwierdzono u dzieci poniżej 3 roku życia. W miarę dorastania częstość dodatnich APT zmniejsza się i wynosi 51,5% u dzieci w wieku 12 – 14 lat. W przypadku dodatnich SPT/asIgE stwierdza się odwrotną zależność – najmniejszą ich częstość (50%) stwierdza się u dzieci poniżej 3 roku życia, a w miarę dorastania występują z większą częstością – 77,8% u dzieci w wieku 10 – 12 lat.

Pierwszym etapem marszu atopowego u dzieci jest często atopowe zapalenie skóry. W patogenezie tej choroby biorą udział dwa mechanizmy immunologiczne – pierwszy zależny od przeciwciał IgE oraz drugi – zależny od limfocytów T. W miarę upływu czasu następuje stopniowe „przełączanie” reakcji immunologicznej – z reakcji typu IV (zależnej od limfocytów T) na reakcję typu I (IgE-zależną). Dzieci wyrastają z atopowego zapalenia skóry, ale rozwija się u nich alergiczny nieżyt nosa i/lub astma, które związane są z alergią IgE-zależną, stąd przewaga dodatnich SPT/asIgE u starszych dzieci. U części pacjentów reakcja alergiczna zależna od limfocytów T może jednak przetrwać. Niektórzy autorzy uważają, że u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i astmą, z ujemnymi testami SPT i/lub asIgE oraz z ujemnymi próbami prowokacyjnymi z podejrzanymi alergenami, zwłaszcza u których w przeszłości występowało AZS, należy wykonać, poszukując „ukrytej alergii”, atopowe testy płatkowe z aeroalergenami.

U naszych pacjentów stwierdzono, zarówno za pomocą APT jak i SPT/asIgE przewagę uczulenia poliwalentnego nad monowalentnym.

U części pacjentów w każdej grupie nie stwierdzono nadwrażliwości – wykonane u nich zarówno atopowe testy płatkowe jak i SPT/asIgE były ujemne. W grupie A (AZS) ujemne APT i jednocześnie ujemne SPT/asIgE występowały u 15,5%, w grupie B (ChUO) u 0,2%, w grupie C (AZS i ChUO) u 2,2%, w grupie D (inne schorzenia) u 41,7% pacjentów.

U pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, z astmą i alergicznym nieżytem nosa występują dwa typy reakcji immunologicznych na pospolite alergeny środowiskowe – reakcja IgE-zależna, natychmiastowa oraz typu IV, zależna od limfocytów T. Wykorzystanie obu metod diagnostycznych w rozpoznawaniu chorób atopowych umożliwia precyzyjniejszą identyfikację czynnika wyzwalającego objawy alergii np. posługując się APT można wykryć alergię u części pacjentów z wewnątrzpochodną postacią atopowego zapalenia skóry, u których bez zastosowania tej metody diagnostycznej nie wykryto by nadwrażliwości.

Na podstawie przeprowadzonych obliczeń można stwierdzić, że dodatnie wyniki APT występują istotnie częściej niż dodatnie SPT/asIgE w grupie pacjentów chorujących tylko na AZS. Natomiast w grupie pacjentów chorujących tylko na ChUO dodatnie wyniki SPT/asIgE występują istotnie częściej niż u pacjentów chorujących tylko na AZS oraz u pacjentów bez AZS i bez ChUO. W grupie pacjentów z AZS i ChUO oraz w grupie pacjentów z ChUO

częstość dodatnich wyników APT i SPT/asIgE jest podobna. Wraz z wiekiem dzieci zmniejsza się częstość dodatnich APT, a wzrasta częstość dodatnich SPT/asIgE.

