

## SŁOWO WSTĘPNE



**prof. dr hab. n. med. Bolesław Kalicki**

Szanowni Państwo!

Przekazujemy Państwu do rąk opracowanie poświęcone chorobom alergicznym układu oddechowego, a także innym schorzeniom na tle alergicznym u dzieci. Podejmowana tematyka jest związana z jednym z najczęstszych problemów w praktyce pediatrycznej, zarówno ambulatoryjnej, jak i klinicznej.

Problematykę chorób o podłożu alergicznym poruszano w licznych monografiach powstałych na przestrzeni ostatnich lat, jednak nadal nie została dostatecznie zgłębiona. Postęp w nauce, szczególnie w zakresie genetyki i immunologii, wnosi coraz nowsze dane o zjawiskach zachodzących w organizmie małych i starszych dzieci, u których podłoża leży alergia. Dlatego systematycznie uaktualniane są zalecenia dotyczące postępowania u chorych na astmę czy atopowe zapalenie skóry. Podłoża alergicznego poszukuje się też w innych schorzeniach, gdy nie do końca poznano mechanizmy wywołujące te zaburzenia – okazuje się bowiem, że mechanizmy alergiczne mogą w sposób bezpośredni lub pośredni wywoływać dolegliwości.

W niniejszej monografii omówiono w poszczególnych rozdziałach: patofizjologię chorób alergologicznych, diagnostykę czynnościową układu oddechowego oraz nowe możliwości diagnostyki molekularnej w chorobach alergicznych. Przedstawiono także spojrzenie lekarza praktyka na leczenie atopowego zapalenia skóry, postępowanie w przypadku reakcji anafilaktycznych oraz możliwości immunoterapii swoistej. W rozdziale zatytułowanym „Inne rzadkie choroby w praktyce alergologa” omówiono takie schorzenia, jak: mastocytoza, wrodzony obrzęk naczynioruchowy, nietolerancja histaminy, eozynofilowe zapalenie przetyku i eozynofilowe zapalenie pęcherza moczowego.

Istotną wartością niniejszej monografii jest jej przydatność w codziennej praktyce lekarza pediatry i specjalisty w zakresie medycyny rodzinnej. Życzę Państwu ciekawej lektury.

**prof. dr hab. n. med. Bolesław Kalicki**

# PEDIATRIA

## po Dyplomie

### **8 Patofizjologia chorób alergicznych**

*dr n. med. Agata Tomaszewska, dr n. med. Agnieszka Lipińska-Opałka,  
prof. dr hab. n. med. Bolesław Kalicki*

### **16 Diagnostyka czynnościowa układu oddechowego u dzieci**

*dr n. med. Ewelina Wawryk-Gawda, dr n. med. Anna Bodajko-Grochowska,  
prof. dr hab. n. med. Andrzej Emeryk*

### **28 Diagnostyka molekularna i możliwości jej wykorzystania**

*dr n. med. Agnieszka Rustecka, lek. Michalina Leszczyńska-Pilich*

### **35 Rola infekcji oraz innych czynników w zaostrzeniach chorób alergicznych**

*dr n. med. Ewelina Wawryk-Gawda, dr n. med. Anna Bodajko-Grochowska,  
prof. dr hab. n. med. Andrzej Emeryk*

### **44 Obraz kliniczny, diagnostyka i leczenie astmy w pediatrii**

*dr n. med. Agata Będzichowska, lek. Michalina Leszczyńska-Pilich*

# PEDIATRIA

## po Dyplomie

**54** **Alergie górnych dróg oddechowych**

lek. Michalina Leszczyńska-Pilich

**66** **Atopowe zapalenie skóry**

dr n. med. Agnieszka Lipińska-Opałka, dr n. med. Agata Tomaszewska

**76** **Reakcje anafilaktyczne u dzieci i młodzieży**

dr n. med. Agnieszka Rustecka, lek. Maria Paryż

**86** **Inne rzadkie choroby w praktyce alergologa**

dr n. med. Magda Rakowska-Silska

**95** **Immunoterapia alergenowa**

dr n. med. Anna Bodajko-Grochowska, dr n. med. Ewelina Wawryk-Gawda,  
dr n. med. Kamil Janeczek, prof. dr hab. n. med. Andrzej Emeryk

# Patofizjologia chorób alergicznych

- Zaburzenia immunologiczne w alergii i uczestniczące w nich czynniki
- Nadwrażliwość alergiczna i jej typy
- Fazy reakcji alergicznej



**dr n. med.**  
**Agata Tomaszewska**



**dr n. med.**  
**Agnieszka Lipińska-Opałka**



**prof. dr hab. n. med.**  
**Bolesław Kalicki**

Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej,  
Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Choroby alergiczne uznawane są za plagę XXI wieku. Do ich rozwoju przyczynia się bardzo wiele czynników: z jednej strony nadmierna higienizacja życia, a z drugiej – coraz większe zanieczyszczenie środowiska i wysokoprzetworzona żywność. W reakcjach alergicznych uczestniczą komórki układu immunologicznego: limfocyty (zwłaszcza z podgrupy Th2), granulocyty kwasochłonne (eozynofile) oraz komórki tłuszczne (mastocyty). Istotną rolę w alergicznych odczynach odgrywają przeciwciała – immunoglobuliny klasy E (IgE).

## Definicje

Pojęcie alergii (gr. allos – inny, ergos – reakcja) wprowadził w 1905 r. Clemens Peter von Pirquet, definiując odmienną immunologicznie reakcję ustroju na obcy antygen. Zgodnie ze współczesnym stanem wiedzy alergia to zmieniona odpowiedź immunologiczna organizmu na oddziaływanie alergenów, polegająca na powstaniu swoistych przeciwciał, które po związaniu z antygenem prowadzą do uwolnienia mediatorów stanu zapalnego.

Termin „alergia” nie jest synonimem „nadwrażliwości”. Nadwrażliwość jest pojęciem szerszym i oznacza powtarzalne objawy podmiotowe lub przedmiotowe, wywołane przez ekspozycję na określony bodziec w dawce tolerowanej przez osoby zdrowe. Wyróżniamy dwa rodzaje nadwrażliwości: alergiczną (mechanizm immunologiczny potwierdzony) i niealergiczną (wykluczony mechanizm immunologiczny) (ryc. 1).

## Zaburzenia immunologiczne w alergii

### Przeciwciała IgE

Immunoglobulina E odgrywa kluczową rolę w chorobach alergicznych IgE-zależnych. Częsteczką IgE jest monomerym w kształcie litery Y i składa się z dwóch łańcuchów

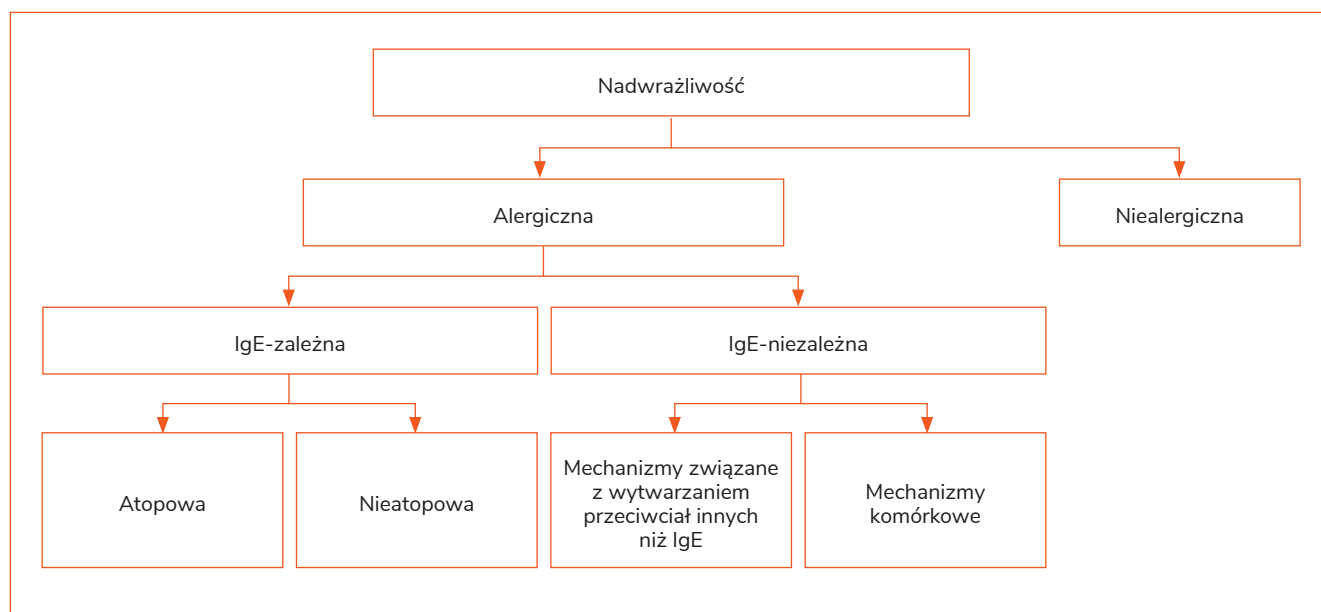
ciężkich (H) oraz dwóch łańcuchów lekkich (L). Częsteczką IgE jest najmniejsza spośród wszystkich immunoglobulin.

Regulacja syntezy IgE podlega kontroli ze strony limfocytów Th2 i produkowanych przez nie cytokin IL4, IL5, IL13 (interleukin) i GM-CSF (czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów; granulocyte macrophage colony-stimulating factor). Uwalniane cytokiny prowadzą do przełączenia klas produkowanych przeciwciał przez limfocyty B w kierunku IgE.

Stężenie IgE u osób dorosłych nie przekracza 100 j.m./ml. Niskie stężenie IgE w surowicy nie oddaje jej faktycznej aktywności biologicznej, większość immunoglobulin jest bowiem związana ze swoim receptorem o wysokim powinowactwie (FcεRI; high-affinity receptor for IgE), znajdującym się na powierzchni mastocytów, bazofili, komórek Langerhansa. Związane z receptorami cząsteczki IgE ulegają depozycji w tkankach najbardziej narażonych na wnikanie alergenów, tj. skórze i błonach śluzowych.

Podwyższone stężenie przeciwciał IgE występuje w wielu jednostkach chorobowych (tab. 1).

Oznaczenie stężenia całkowitego IgE nie ma obecnie dużego znaczenia w alergologii. Wykonuje się je głównie w celu monitorowania procesu leczniczego alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej oraz u pacjentów leczonych przeciwciałem monoklonalnym anti-IgE (omalizumabem). Prawidłowe stężenie przeciwciał IgE całkowitych nie wyklucza choroby alergicznej. Frakcją przeciwciał IgE, skierowaną specyficznie przeciwko konkretnym antygenom, są alergenowo swoiste IgE (sIgE). Wzrost ich stężenia pozwala na rozpoznanie IgE-zależnej alergii na daną substancję. Interpretacja stężenia sIgE za każdym razem musi być uzupełniona o dane z wywiadów medycznych.



Rycina 1. Rodzaje reakcji nadwrażliwości

Tabela 1. Jednostki chorobowe z podwyższonym stężeniem IgE

Zakażenia wirusowe
Zakażenia pasożytnicze
Zakażenia grzybicze
Choroby nowotworowe
Zespoły niedoboru odporności (m.in. zespół hiper-IgE, zespół Wiskotta-Aldricha, zespół Omenna)
Rozległe poparzenia
Śródmiąższowe zapalenie nerek
Idiopatyczny zespół nerczycowy
Łuszczycowe zapalenie stawów
Świerzb
Aspergiloza oskrzelowo-płucna
Szpiczak IgE
Ziarnica złośliwa
Reakcja polekowa

### Limfocyty pomocnicze

Kluczowym zaburzeniem, odpowiedzialnym za rozwój alergii, jest zaburzenie równowagi między dwiema populacjami limfocytów pomocniczych – Th1 i Th2. Zarówno limfocyty Th1, jak i Th2 na swojej powierzchni mają receptory CD3 i CD4. Różnią się od siebie rodzajem produkowanych cytokin, co wpływa na typ odpowiedzi immunologicznej. Limfocyty typu Th1 produkują cytokiny IL2, IL12 i IFN $\gamma$  ważne dla odporności na czynniki zakaźne. Limfocyty Th2 są źródłem cytokin zdolnych do pobudzania produkcji przeciwciał klasy IgE (IL4 i IL13) oraz promowania rozwoju zapalenia alergicznego (IL3, IL5, IL6, IL9 i IL13).

Krytyczną cytokiną w reakcjach alergicznych jest interleukina 4. Nadrzędną funkcją tej cytokiny jest zdolność sterowania procesem przełączania klas przeciwciał, syntetyzowanych przez limfocyty B, w kierunku IgE. Promuje ona również rozwój limfocytów typu Th2. Wzmacnia ekspresję genu dla mucyny w komórkach kubkowych i cząsteczek adhezyjnych VCAM1 na komórkach śród-błonka.

Kolejną istotną cytokiną w procesach alergicznych jest interleukina 13. Podobnie jak IL4 pobudza limfocyty B i stymuluje je do wytwarzania przeciwciał klasy IgG4 oraz IgE. Może również oddziaływać na eozynofile, wydłużając ich czas przeżycia i promując migrację do miejsc objętych zapaleniem. Ponadto IL13 stymuluje fibroblasty tkanki płucnej do wytwarzania celulozy, co prowadzi do przebudowy oskrzeli.

W patofizjologii chorób alergicznych równowaga między Th1 i Th2 zostaje zaburzona na korzyść limfocytów Th2. Mniejsze narażenie na mikroorganizmy we wczesnym dzieciństwie powoduje przechylenie równowagi Th1/Th2 w kierunku Th2, co może doprowadzić do powstawania alergii (tzw. teoria higieniczna). Kluczową rolę w zaburzeniu tej równowagi odgrywają cytokiny. Dla rozwoju Th2 istotne

są obecność IL4 oraz niskie stężenia cytokin promujących różnicowanie natywnych Th0 do Th1, tj. IFN $\gamma$  i IL12. Wzajemny hamujący wpływ podtypów Th oznacza, że silna odpowiedź jednego typu wyklucza jednoczesną odpowiedź drugiego typu.

### Limfocyty T regulatorowe

Istnieją różne populacje limfocytów T regulatorowych (Treg). Dominującą populację (5-10%) stanowią naturalne limfocyty T regulatorowe (nTreg) o fenotypie CD4+CD25+CD127-FoxP3+. Powstają one w grasicy w odpowiedzi na antygeny własne.

Limfocyty Treg odgrywają istotną rolę w utrzymaniu tolerancji immunologicznej w stosunku do własnych antygenów i w hamowaniu nieadekwatnej reakcji organizmu na zewnątrzpochothane antygeny. Są również kluczowymi komórkami kontrolującymi rozwój alergizacji. Hamują reakcję alergiczną na wielu etapach, takich jak:

- prezentacja antygeny
- zmiana fenotypu limfocytów Th0 w kierunku Th2
- zmiana przeciwciał produkowanych przez limfocyty B
- migracja eozynofili.

Funkcja limfocytów T regulatorowych nie ogranicza się do zapobiegania rozwojowi procesów alergicznych czy autoimmunizacyjnych. Odgrywają one również rolę w odpowiedzi układu immunologicznego na obce antygeny, zapobiegają odrzucaniu przeszczepu, biorą udział w procesie tolerancji antygenów płodowych, zapobiegają dysregulacji układu odpornościowego przez patogeny. Mają zasadnicze znaczenie dla skuteczności immunoterapii swoistej. Powtarzana ekspozycja na alergen podczas immunoterapii prowadzi do indukcji tolerancji immunologicznej na skutek powstawania Treg produkujących IL10.

Mutacja genu, prowadząca do upośledzenia powstawania limfocytów T regulatorowych, objawia się klinicznie jako sprzężony z chromosomem X zespół poliendokrynopatii, dysregulacji immunologicznej i enteropatii (IPEX – immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked).

### Eozynofile

Eozynofile, czyli granulocyty kwasochłonne, różnicują się z hematopoetycznej komórki pnia w szpiku kostnym pod wpływem GM-CSF, IL3 i IL5. Ich okres półtrwania wynosi zaledwie jeden dzień. Po tym czasie ulegają aktywacji i migrują do tkanek. Aktywacja eozynofili może się odbywać trzema drogami:

- przy udziale Th2 produkujących IL5 (droga charakterystyczna dla chorób atopowych)
- przy udziale Th1 produkujących IFN $\gamma$ , GM-CSF oraz IL12 (droga charakterystyczna dla infekcji wirusowych, reakcji alergicznych typu wyprysk kontaktowy, chorób autoimmunizacyjnych)
- przy udziale fagocytów uwalniających IL1 i TNF $\alpha$  (droga charakterystyczna dla infekcji bakteryjnych i pasożytniczych).

W tkankach eozynofile przeżywają 2-5 dni, jednak okres ten może się wydłużyć, jeśli dojdzie do ich aktywacji w obrębie narządu objętego procesem zapalnym.

Eozynofil jest komórką obronną organizmu biorącą udział w zwalczaniu infekcji, procesach naprawczych (gojenie ran) czy niszczeniu komórek nowotworowych. W warunkach fizjologicznych, po spełnieniu swojej funkcji obronnej, ulega apoptozie. Destrukcyjny efekt działania eozynofila ujawnia się wtedy, gdy komórka ta jest przewlekle aktywowana. Wówczas zaburzona apoptoza prowadzi do eozynofilowego zapalenia zajętego narządu. W następstwie tego procesu dochodzi do uszkodzenia tkanek, włóknienia przebudowy (remodelingu).

### Mastocyty

Mastocyt powstaje w szpiku kostnym z krwiotwórczej komórki macierzystej. Uwalniany jest do krwi jako komórka niedojrzała, bez widocznych ziaren cytoplazmatycznych. Dojrzeje dopiero w tkankach, do których migruje. Komórki tuczne lokalizują się głównie w okolicach naczyń krwionośnych i limfatycznych, dzięki czemu warunkują szybką odpowiedź immunologiczną na wnikające patogeny.

Aktywacja komórki tucznej w procesach alergicznych zachodzi w momencie połączenia przeciwciała IgE z cząsteczką alergenu. Zaktywowana komórka tuczna uwalnia zawartość ziarnistości (tab. 2).

Jednym z najważniejszych mediatorów uwalnianych podczas degranulacji mastocytów, odpowiedzialnym za większość objawów reakcji alergicznej, jest histamina. Histamina to amina biogenna, powstająca w wyniku dekarboksylacji histydyny. Po degranulacji komórki tucznej przenika do krwi, lecz jej stężenie wraca do wartości wyjściowych po mniej więcej 30 minutach, co czyni ją mało przydatnym markerem przebytej reakcji anafilaktycznej.

Obecna we krwi histamina wiąże się ze swoistymi dla niej receptorami zlokalizowanymi w całym organizmie i za ich pośrednictwem wpływa na liczne funkcje biologiczne:

- H1 – skurcz mięśni gładkich naczyń i dróg oddechowych, wzrost przepuszczalności naczyń, wzrost chemotaksji eozynofili i neutrofilii, zwiększona funkcjonalność komórek prezentujących antygen, aktywacja limfocytów Th1, zwiększona ekspresja genów prozapalnych; blokanie tego receptora jest punktem uchwytu działania leków antyhistaminowych
- H2 – częściowy antagonizm wobec receptora H1 – relaksacja mięśni gładkich dróg oddechowych i naczyń oraz mięśnia macicy, rozszerzenie naczyń, aktywacja limfocytów Th2, regulacja wydzielania soku żołądkowego, kurczliwości mięśnia sercowego, proliferacji i różnicowania komórek
- H3 – regulacja presynaptycznego wydzielania histaminy w komórkach nerwowych, regulacja rytmu snu i czuwania, procesów poznawczych, utrzymanie homeostazy, udział w procesach zapalnych
- H4 – chemotaksja leukocytów i mastocytów, efekt częściowo homologiczny z receptorem H3.

Histamina odgrywa istotną rolę w zapaleniu alergicznym. W jego fazie wczesnej wzmaga przepuszczalność śródbłonna, działa rozkurczająco na mięśnie gładkie

Tabela 2. Mediatorzy syntetyzowane przez mastocyty

<p><b>Mediatorzy preformowane (obecne w ziarnistościach mastocytów)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histamina</li> <li>• Tryptaza</li> <li>• Chymaza</li> <li>• Karboksypeptydaza</li> <li>• Kwaśne hydrolazy</li> <li>• Proteoglikany</li> <li>• Heparyna</li> </ul>
<p><b>Mediatorzy syntetyzowane de novo (swoiste dla bodźca wywołującego degranulację)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leukotrieny</li> <li>• Prostaglandyny</li> <li>• Czynniki PAF</li> </ul>
<p><b>Cytokiny i chemokiny</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Faza wczesna reakcji alergicznej: TNF<math>\alpha</math>, IL1, IL6</li> <li>• Faza późna reakcji alergicznej: IL3, IL4, IL5, IL6, IL10, IL13, GM-CSF</li> </ul>

GM-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów; IL – interleukina; PAF – czynnik aktywujący płytki krwi; TNF $\alpha$  – czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$

naczyń, wzmaga wydzielanie śluzu, doprowadza do skurczu oskrzeli. Uczestniczy także w fazie późnej zapalenia. W fazie wczesnej źródłem histaminy są głównie komórki tuczne, w fazie późnej za wzrost jej stężenia odpowiadają przede wszystkim bazofile.

### Nadwrażliwość alergiczna

Nadwrażliwość alergiczna może zależeć od mechanizmów immunologicznych związanych z komórkami lub przeciwciałami. Klasyczny podział nadwrażliwości alergicznej zaproponowali w 1963 r. Gell i Coombs. Klasyfikacja ta opiera się na rodzaju wytwarzanych przeciwciał i zaangażowanych w reakcję alergiczną komórek.

#### Nadwrażliwość typu 1 (reakcja anafilaktyczna)

Na skutek związania alergenu z przeciwciałem IgE dochodzi do aktywacji komórki tucznej i jej degranulacji. Dlatego obraz kliniczny nadwrażliwości typu 1 dotyczy tkanek, w których obecne są liczne mastocyty (skóra, spojówki, drogi oddechowe, przewód pokarmowy). W tym typie reakcji dominującą rolę odgrywają limfocyty Th2.

#### Nadwrażliwość typu 2

W tym typie reakcji ekspozycja na antygen następuje najczęściej parenteralnie. Po zaprezentowaniu antygenowi dochodzi do syntezy przeciwciał w klasie IgG lub IgM. Komórki, na których powierzchni występują antygeny, są niszczone w dwóch mechanizmach:

- cytotoksyczności zależnej od przeciwciał – związane z antygenem przeciwciała łączą się z komórkami NK (natural killers), makrofagami, monocytami, limfocytami T lub neutrofilami. W kolejnym etapie dochodzi do destrukcji powstałych kompleksów



Tabela 3. Reakcje nadwrażliwości

Typ reakcji	Rodzaj reakcji	Mechanizm reakcji	Objawy	Przyczyny
Typ 1	IgE-zależna	Alergen – IgE – mastocyty/bazofile	Alergiczny nieżyt nosa, astma oskrzelowa, alergiczne zapalenie spojówek, wstrząs anafilaktyczny, pokrzywka	Alergeny, jady owadów błonkoskrzydłych, leki
Typ 2	Cytotoksyczna	IgG, IgM – antygen komórkowo-powierzchniowy – dopełniacz	Konflikt serologiczny, zespół Goodpasture'a, cytopenie, tocznia, miastenia, nadostre odrzucanie przeszczepu	Leki, pokarmy
Typ 3	Kompleksów immunologicznych	IgG/IgM – alergen – dopełniacz – neutrofile	Choroba posurowicza, pokrzywka, rumień guzowaty, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych	Surowice, przeciwciała monoklonalne, penicyliny, leki
Typ 4	Haptenowa	Antygen – limfocyty – mediatory reakcji zapalnej – odczyn zapalny/apoptoza	Reakcja tuberkulinowa, alergiczne kontaktowe zapalenie skóry	Metale, leki, żywice epoksydowe

- cytotoksyczności zależnej od dopełniacza – do przeciwciała zostaje przyłączony dopełniacz, co prowadzi do utworzenia kompleksu atakującego błonę i w konsekwencji śmierci komórki.

Wskutek uszkodzenia komórek dochodzi do rozwoju stanu zapalnego.

### Nadwrażliwość typu 3

Nadmierne odkładanie się w tkankach krążących we krwi kompleksów immunologicznych, składających się z antygeny i przeciwciała, prowadzi do aktywacji dopełniacza i rozwoju zapalenia. Komórkami biorącymi udział w destrukcji tkanek są zazwyczaj neutrofile. Wtórnie do tego procesu dochodzi do rozmnażania fibroblastów i odkładania włókniaka.

### Nadwrażliwość typu 4

W patogenezie tego typu nadwrażliwości główną rolę odgrywają mechanizmy odpowiedzi komórkowej – limfocyty T. Antygeny prezentowane przez komórki dendrytyczne zazwyczaj charakteryzują się małą masą cząsteczkową (<1 kDa). Są to hapteny. Hapten jest substancją drobnocząsteczkową, która, aby mogła być immunogenna (zdolna do wywołania reakcji odpornościowej), musi być związana z białkiem. Po ekspozycji na alergen objawy pojawiają się po 24-48 godzinach. W zależności od wydzielanych cytokin wyróżnia się cztery typy reakcji:

- IVa – gdzie główną rolę odgrywają limfocyty Th1
- IVb – zależną w głównej mierze od limfocytów Th2
- IVc – zależną od limfocytów T cytotoksycznych
- IVd – gdzie najważniejszą funkcję pełnią neutrofile.

Najczęstszy obraz kliniczny w tym typie nadwrażliwości stanowią objawy skórne. Wyróżnia się dwie fazy reakcji skórnej: uczuleniową i efektorową. W pierwszej fazie alergen/hapten przenika przez skórę, następnie pochłaniany jest przez komórki Langerhansa, a te migrują do węzłów chłonnych, gdzie następuje proces prezentacji antygeny limfocytom T. Limfocyty T ulegają aktywacji i różnicują się w komórki efektorowe, nabywając na swojej powierzchni markery umożliwiające migrację do miejsca zapalenia.

W tabeli 3 przedstawiono zbiorcze podsumowanie najważniejszych cech reakcji nadwrażliwości.

## Fazy reakcji alergicznej

### Faza wczesna reakcji alergicznej

Faza wczesna reakcji alergicznej (EAR – early phase allergen reaction) rozpoczyna się w ciągu kilku sekund od kontaktu z alergenem. Zazwyczaj trwa 60-90 minut. Objawy są wynikiem działania histaminy i innych mediatorów (tryptazy, prostaglandyn, PAF) na narządy docelowe:

- naczynia włosowate i tętnicze – obniżenie ciśnienia tętniczego; w ciężkich przypadkach wstrząs anafilaktyczny
- naczynia żyłne – wysięk płynu poza naczynia i obrzęk tkanek; klinicznie objawy pokrzywki i obrzęk błon śluzowych
- oskrzela – skurcz mięśni gładkich oskrzeli; klinicznie obturacja dróg oddechowych, kaszel, duszność
- błonę śluzową nosa – wzmożone wydzielanie gruczołów śluzowych; klinicznie wodnisty wyciek z nosa.

Kliniczne objawy fazy wczesnej utrzymują się do mniej więcej 30 minut. Nasilenie objawów EAR zależy od:

- gęstości przeciwciał IgE na powierzchni komórek tucznych
- drogi ekspozycji
- liczby komórek tucznych w miejscu ekspozycji
- cech alergenu.

### Faza późna reakcji alergicznej

Faza późna reakcji alergicznej (LAR – late phase allergen reaction) rozpoczyna się kilkadziesiąt minut po kontakcie z alergenem, osiągając największe natężenie po 6-12 godzinach. Jest wynikiem działania metabolitów kwasu arachidonowego, chemokin i cytokin, uwalnianych podczas degranulacji mastocytów w fazie wczesnej (NCF, ECF-A, PAF, LTb4, IL5, RANTES, MIP1 $\alpha$ ). Powodują one migrację do miejsca reakcji alergicznej eozynofili, neutrofilii, bazofili i limfocytów T.

Faza późna klinicznie może przebiegać jak faza wczesna. Zazwyczaj objawy są mniej nasilone, ale za to trwają dłużej.



Możliwe jest wystąpienie LAR bez poprzedzających objawów EAR („izolowana faza późna”). Ma to miejsce np. po prowokacji oskrzeli alergenami zawodowymi.

Objawy kliniczne fazy późnej częściej występują po podaniu alergenu drogą parenteralną niż doustną. Ryzyko wystąpienia LAR zwiększa się, gdy reakcja dwufazowa była już obserwowana w przeszłości oraz gdy w trakcie trwania fazy wczesnej wystąpił spadek ciśnienia lub obrzęk krtani.

Powtarzalna stymulacja alergenem, prowadząc do LAR, podtrzymuje zapalenie typu alergicznego i odpowiada za jego przewlekłość oraz nieodwracalne zmiany w tkankach.

Kortykosteroidy hamują zarówno EAR, jak i LAR. Leki antyhistaminowe wpływają tylko na fazę wczesną, natomiast immunoterapia głównie hamuje fazę późną.

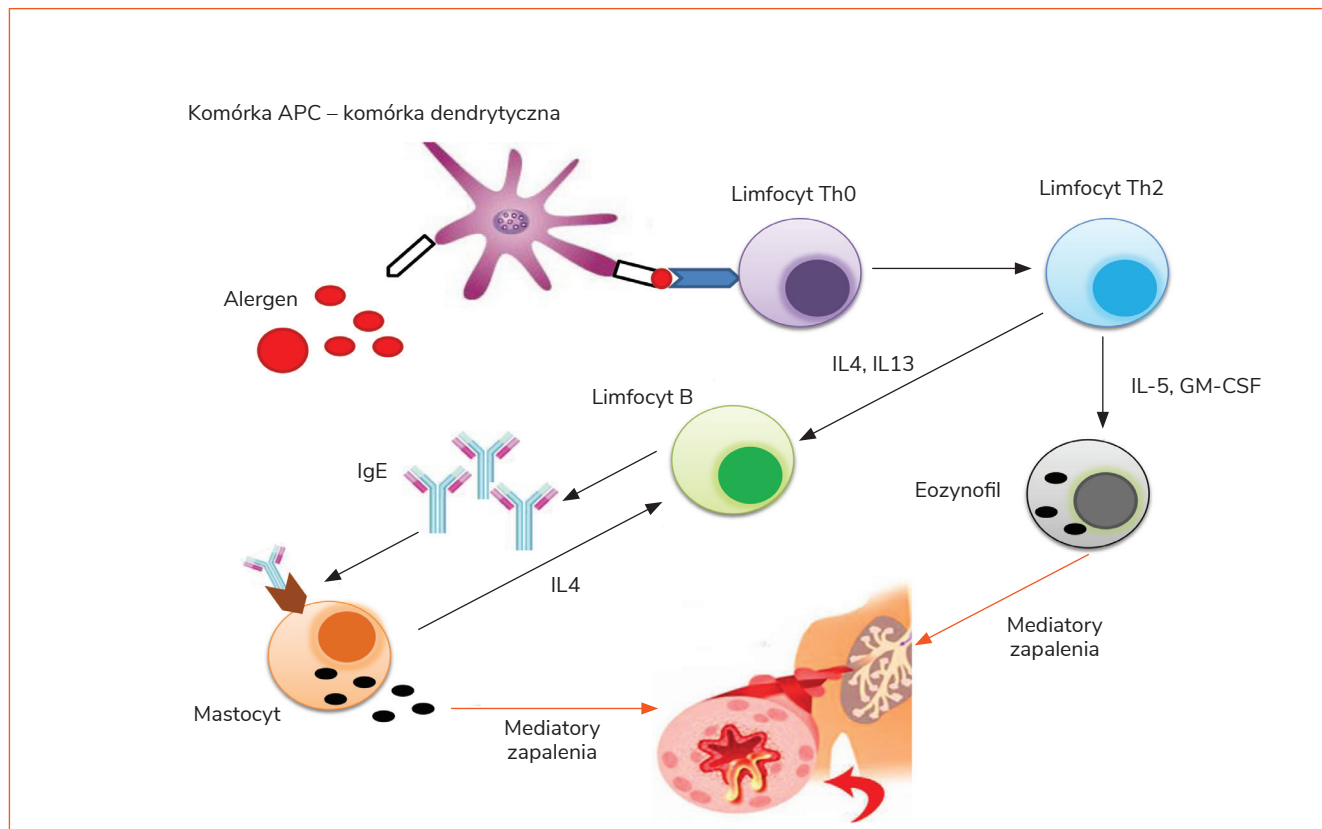
## Reakcje alergiczne IgE-zależne

Po kontakcie z antygenem organizm ludzki wytwarza przeciwko niemu przeciwciała w klasie IgG, IgM lub IgE oraz swoiste limfocyty, których zadaniem jest rozpoznanie antygeny. Przy pierwszym kontakcie z alergenem dochodzi do wytworzenia swoistych przeciwciał lub limfocytów (uczulenie). Kolejny kontakt z alergenem może wywołać reakcję zapalną (alergie).

Najczęstszym mechanizmem reakcji alergicznej jest typ I nadwrażliwości (alergia IgE-zależna). Może mieć ona charakter atopowy lub inny niż atopowy. Dziedziczna skłonność do nadmiernej syntezy przeciwciał klasy IgE to atopia. Jest ona predyspozycją genetyczną, nie jednostką chorobową.

## Reakcja IgE-zależna atopowa

Alergen po wniknięciu do organizmu jest prezentowany przez komórki prezentujące antygen (APC – antygen-presenting cell) limfocytom T. Do APC zalicza się między innymi komórki dendrytyczne, makrofagi, komórki Langerhansa, limfocyty B, wyspecjalizowane komórki M występujące w nabłonku jelitowym i zlokalizowane nad kępkami Peyera. Proces prezentacji alergenu przez APC limfocytom T zachodzi przy udziale cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej (MHC – major histocompatibility complex) klasy II. Cytokiny wydzielane przez APC (IL1, IL6, IL12, TNF $\alpha$ ) oraz bezpośredni kontakt przy udziale cząsteczek adhezyjnych prowadzą do aktywacji limfocytów T. Zaktywowany limfocyt T produkuje IL4 i IL13, które są odpowiedzialne za zmianę klasy syntetyzowanych przeciwciał przez limfocyty B na IgE i IgG4. Równocześnie dochodzi do zmiany fenotypu limfocytów Th dziewiczych (Th0) na Th2. Limfocyty Th2 wpływają na docelowe komórki reakcji alergicznej (limfocyty B, komórki tuczne, eozynofile, bazofile, makrofagi) poprzez produkcję cytokin IL3, IL4, IL5, IL13 oraz GM-CSF lub przez oddziaływanie przy udziale cząsteczek adhezyjnych. Docelowe komórki reakcji alergicznej wytwarzają wiele mediatorów i enzymów odpowiedzialnych za rozwój



Rycina 2. Schemat reakcji alergicznej

GM-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów; IgE – immunoglobuliny klasy E; IL – interleukina

zapalenia alergicznego. Należą do nich: leukotrieny (LT), prostaglandyny (PG), histamina, toksyczne białka zasadowe, chymaza, tryptaza.

Limfocyty B pod wpływem IL4 i IL13 produkują przeciwciała IgE skierowane przeciwko konkretnemu alergenowi, z którym zetknął się ustrój. Działanie wspomagające mają IL5 i GM-CSF, przyspieszające wzrost i różnicowanie eozynofili i bazofili w szpiku oraz stymulujące je do wytwarzania IL4. Na tym etapie układ immunologiczny jest gotowy do powtórne spotkanie z alergenem.

Opisane powyżej procesy immunologiczne zostały przedstawione schematycznie na rycinie 2.

Podsumowując, istnieją dwa główne komponenty odpowiedzialne za produkcję IgE:

- sygnał warunkujący różnicowanie komórek Th0 w kierunku Th2
- interakcja między cytokinami a limfocytami Th2 prowadząca do stymulacji limfocytów B.

Obecność swoistych dla alergenów przeciwciał klasy IgE w surowicy i na powierzchni mastocytów stanowi cechę wyróżniającą odczynu typu atopowego.

### Reakcja IgE-zależna nieatopowa

Jedną z częstszych reakcji IgE-zależnych, niezaliczaną do chorób atopowych, jest alergia na jad owadów błonkoskrzydłych. Mechanizm rozwoju tego typu reakcji alergicznej i powstawania objawów jest zbliżony do opisanego powyżej. Do uczulenia dochodzi w wyniku kontaktu z jadem owadów. Komórki prezentujące antygen fagocytują alergen, a następnie prezentują antygen za pomocą cząsteczek MHC klasy II limfocytom pomocniczym Th0 CD4+. W kolejnym etapie

limfocyty Th0 przekształcają się w limfocyty Th2, które wytwarzają cytokiny IL4, IL5 i IL13. Powstałe interleukiny stymulują limfocyty B do produkcji swoistych alergenowo przeciwciał klasy IgE. Przeciwciała łączą się z receptorem FcεRI, obecnym na komórkach efektorowych – mastocytach i bazofilach.

Do wyzwolenia reakcji anafilaktycznej dochodzi, gdy uczulone komórki efektorowe są ponownie ekspozowane na ten sam alergen. Prowadzi to do degranulacji mastocytów i uwolnienia mediatorów zapalnych.

W przeciwieństwie do reakcji IgE-zależnej atopowej w tym typie reakcji zazwyczaj nie dochodzi do rozwoju fazy przewlekłej z uwagi na brak stałej ekspozycji na alergen.

Gdy alergen dostaje się do całego ustroju (np. jad owada), pobudza mastocyty i w wielu narządach wywołuje reakcję systemową.

### Podsumowanie

Dokładne poznanie podłoża zaburzeń reakcji immunologicznych w alergii pozwoli na leczenie chorób alergicznych nie tylko objawowo, lecz także przyczynowo. Obecnie stosowane są w ramach programów lekowych terapie biologiczne astmy, alergicznego nieżytu nosa oraz atopowego zapalenia skóry.

Adres do korespondencji:  
dr n. med. Agata Tomaszewska  
Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej,  
Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy  
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa  
e-mail: wawrzyniak.agata@gmail.com

© 2023 Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

### ABSTRACT

#### Pathophysiology of allergic diseases

The pathophysiology of allergic diseases involves upsetting the balance between Th1 and Th2 cells. Cytokines play a key role in disturbing this balance. The presence of IL-4 and low concentrations of cytokines promoting the differentiation of native Th0 to Th1, i.e. IFNγ and IL-1, are crucial for the development of Th2. The most common mechanism of allergic reaction is type 1 hypersensitivity (IgE-mediated allergy). After entering the body, the allergen is presented by antigen presenting cells (APCs) to T lymphocytes in a process mediated by MHC class II. Cytokines secreted by APC cells lead to the activation of T lymphocytes. The activated T lymphocyte produces IL-4 and IL-13, which are responsible for the class switch of antibodies synthesized by B lymphocytes to IgE and IgG4. At the same time, the phenotype of virgin Th lymphocytes (Th0) changes to Th2. Th2 lymphocytes affect the target cells of the allergic reaction, leading to the development of allergic inflammation.

#### Zalecane piśmiennictwo

1. Cichocka-Jarosz E, Niżankowska-Mogilnicka E. Dlaczego anty-IgE? *Alergia Astma Immunologia* 2002;8(2):65-72
2. Czarnobilska E, Obtulowicz K. Eozynofil w chorobach alergicznych i niealergicznych. *Przegl Lek* 2005;62(12):1484-7
3. Durham SR. Allergic inflammation. *Pediatr Allergy Immunol* 1993;4(4):7-12
4. Galli SJ, Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease. *Nat Med* 2012;18(5):693-704
5. Górski P. Histamina – mediator najdłuższy znany, do dziś niepoznany. *Alergia* 2007;4:33-5
6. Józefowicz G, Kuna P. Rola limfocytów Th1 i Th2 w chorobach atopowych. *Alergia Astma Immunologia* 1998;3(2):76-80
7. Khan BQ, Kemp SF. Pathophysiology of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11(4):319-25
8. Kopeć-Szlęzak J. Mastocyty i ich znaczenie w procesach odpornościowych i nowotworowych. *J Transf Med* 2015;8:49-59
9. Nittner-Marszalska M. Późna faza reakcji alergicznej typu natychmiastowego (LAR) – dlaczego jest warta poznania? *Alergia* 2008;4:12-14
10. Pawliczak R. *Alergologia. Kompendium. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2013*
11. Szczawińska-Popłonyk A. Limfocyty T regulatorowe w immunopatologii i immunoterapii chorób alergicznych. *Alergia* 2014;4:53-55
12. Tomasiak-Łozowska M, Bodzenta-Łukaszyk A, Tomasiak M. Rola interleukin 13 i 5 w astmie. *Postepy Hig Med Dosw* 2010;64:146-55
13. Worm M, Vieths S, Mahler V. An update on anaphylaxis and urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2022;150(6):1265-78

MAGDALENA OKARSKA-NAPIERAŁA  
MIROŚLAWA KUCHCIAK-BRANCEWICZ  
ERNEST KUCHAR

# ATLAS WYSYPEK U DZIECI

- **KOMPENDIUM WIEDZY NA TEMAT DIAGNOSTYKI I RÓŻNICOWANIA POSZCZEGÓLNYCH JEDNOSTEK CHOROBYCH MAJĄCYCH MANIFESTACJE SKÓRNE**
- **BOGATY ZBIÓR ILUSTRUJĄCY WIELE CHORÓB, KTÓRYCH OBJAWY WIDOCZNE SĄ NA SKÓRZE**
- **ZAWIERA PRZEJRZYSTE RYCINY UŁATWIAJĄCE SZYBKIE ROZPOZNANIE**
- **MA ZWARTĄ CHARAKTERYSTYKĘ TYPOWYCH I NIETYPOWYCH CHOROBY SKÓRY U DZIECI**
- **ZAWIERA OPIS I FOTOGRAFIE WYSYPEK BĘDĄCYCH OBJAWEM CHOROBY SKÓRY, ALE I CHOROBY UOGÓLNIONYCH**



ZAMÓW:



801 04 44 15  
22 444 24 44



[podyplomie.pl/ksiazki](http://podyplomie.pl/ksiazki)  
[kontakt@medical-tribune.pl](mailto:kontakt@medical-tribune.pl)

 **MEDICAL TRIBUNE POLSKA**