




Acta

Medica

Croatia



Vol. 65 2011.  
Broj 2  
Zagreb

UDC 61 • AMCREF 65 (2)  
73-216 (2011)  
ISSN 1330-0164

# ACTA MEDICA CROATICA

GLASILO AKADEMIJE MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE  
Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia,  
Praška 2/III  
10000 Zagreb  
Croatia

*Urednica – Editor-in-Chief*  
**NASTJA KUČIŠEC-TEPEŠ**

*Gošća urednica – Guest Editor*  
**JASNA LIPOZENČIĆ**

*Tajnik – Editorial Assistant*  
**ILIJA KUZMAN**

*Tehnička urednica – Editor*  
**DUNJA BERITIĆ-STAHULJAK**

*Urednički odbor – Section Editors*  
**Iva Alajbeg, Marko Banić, Nikolina Bašić Jukić, Iva Dekaris, Marko Duvnjak, Josip Djelmiš, Alenka Gagro, Josipa Kern, Petar Kes, Dragutin Košuta, Ratko Matijević, Zvonko Rumboldt, Adriana Vince**

*Predsjednica Uredničkog savjeta – Chief Council*  
**JASNA LIPOZENČIĆ**

*Urednički savjet – Editorial Council*  
**Mladen Belicza (Zagreb), Eugenija Cividini (Zagreb), Theodor Dürrigl (Zagreb), Vladimir Goldner (Zagreb), Hans Georg Fassbender (Mainz), Olga Jelić (Slavonski Brod), Tatjana Jeren (Zagreb), Vjekoslav Jerolimov (Zagreb), Anica Jušić (Zagreb), Eduard Klain (Zagreb), Luka Kovačić (Zagreb), Jan Murker (München), Vasilije Nikolić (Zagreb), M. William Novick (Memphis), Vlado Oberiter (Zagreb), Željko Reiner (Zagreb), Danijel Rukavina (Rijeka), Melita Valentić-Peruzović (Zagreb), Pietro Vajlo (Napoli), John Wallwork (Cambridge), Ljiljana Zergollern-Čupak (Zagreb), Željko Zupancić (Zagreb)**

*Adresa Uredništva – Address of the Editorial Board*  
**ACTA MEDICA CROATICA**  
**Akademija medicinskih znanosti Hrvatske**  
**Praška 2/III**  
**10000 Zagreb, Hrvatska**  
**Tel/fax: +385 1 46 40 586; E-mail: amzh@zg.t-com.hr**

Časopis se tiska pet puta godišnje. Naručuje se neposredno od Uredništva. Godišnja pretplata u zemlji iznosi za ustanove 500,00 kn, za pojedince 150,00 kn, a uplaćuje se na broj računa 2360000-1101481831. Pretplata u inozemstvu iznosi protuvrijednost US \$ 150.- koju treba uplatiti na račun Privredna banka Zagreb, d.d. No. 70310998200-137182; Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 10 000 Zagreb, Praška 2/III, Hrvatska (za Acta Medica Croatica).

The Journal is published five4 times a year. Orders can be placed directly to our Editorial Office. The annual subscription in the country for institutions 500.00 kn, for individuals 150.00 kn to be paid to the account No. 2360000-1101481831; abroad: the equivalent of US \$150.- to be paid to our foreign currency bank account „Privredna banka Zagreb, d.d.“ No. 703109982800-137182; Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 10 000 Zagreb, Praška 2/III, Hrvatska (for Acta Medica Croatica).

*Lektor – Lector*  
**Antonija Redovniković**

*Omotna stranica – Cover design*  
**Ivan Picelj**

*Tisak – Printed by*  
**ABF Group, 10000 Zagreb, Croatia**

*Tiska se u 500 primjeraka – Printed in 500 copies*

Tiskanje časopisa potpomognuto je financijskim sredstvima Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske  
The printing of the Journal is subsidized by the Ministry of Science, Education and Sports of the Republic of Croatia

# acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske

Acta Med Croatica • Vol. 65 Br. 2 • Str. 73-216 Zagreb, travanj 2011.

The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia

## ALERGIJSKE BOLESTI DANAS

Ovaj monotematski broj *Acta Medica Croatica* je doprinos stalnoj znanstvenoj edukaciji u radu Akademije medicinskih znanosti Hrvatske i u čast njezine 50. obljetnice.

Indexed/abstracted in:

*Biosis Previews*

*Cancerlit*

*Embase/Excerpta Medica*

*Health Planning and Administration*

*Medline/Index Medicus*

*Toxline*



## KRONOLOŠKI OSVRT NA RAZVOJ ALERGOLOGIJE I KLINIČKE IMUNOLOGIJE U HRVATSKOJ

BRANIMIR ČVORIŠČEC, JASNA LIPOZENČIĆ<sup>1</sup>, ASJA STIPIĆ MARKOVIĆ<sup>2</sup> i  
IVAN PALEČEK<sup>3</sup>

*Poliklinika Šalata, <sup>1</sup>Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za kožne i spolne bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu i <sup>2</sup>Odjel za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Sveti Duh i <sup>3</sup>umirovljenik, Zagreb, Hrvatska*

U Uvodniku ovog tematskog broja prikazani su povijest, razvoj i uloga alergologije i kliničke imunologije u Hrvatskoj. Isto tako navedena su i imena eksperata koji su povijesno obilježili njen razvoj. Razumijevanje podrijetla alergije kao imunološkog fenomena odvijalo se u Hrvatskoj slično kao i u mnogim europskim zemljama. Razvoj ustanova koje su utemeljitelji alergologije osnovali, činio je čvrstu osnovicu, presudnu za razvoj alergologije i imunologije u nas, u razdoblju od dvadesetih godina prošloga stoljeća, pa sve do danas. Objedinjavanje interesa za alergologiju dovelo je do osnutka Alergološke sekcije Zbora liječnika Hrvatske 1952. godine odnosno današnjeg Hrvatskog društva za alergologiju i kliničku imunologiju Hrvatskog liječničkog zbora. Pokazalo se da su rad kliničkih institucija i liječnika, te suradnja s Hrvatskim imunološkim društvom i drugim istraživačkim institucijama tijekom druge polovice 20. stoljeća, dali čvrst temelj suvremenim istraživanjima i u oblikovanju kliničkih subspecijalnosti u toj kliničkoj disciplini. Zahvaljujući dugom, višegodišnjem znanstvenom i stručnom radu alergologa i kliničkih imunologa iz svih specijalističkih područja medicine, Hrvatsko imunološko društvo je postalo punopravnim članom Europske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju.

*Ključne riječi:* povijest medicine u Hrvatskoj, razvoj alergologije i kliničke imunologije u Hrvatskoj, XIX. stoljeće, XX. stoljeće

*Adresa za dopisivanje:* Prof. dr. sc. Branimir Čvorišćec, dr. med.  
F. Račkoga 8  
10000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: bran@mef.hr

### UVOD

Alergologija i klinička imunologija je medicinska interdisciplinarna grana koja proučava bolesti koje su posljedica imunoloških reakcija u različitim organskim sustavima. To uključuje i imunosne bolesti u trudnoći, te autoimunosne bolesti.

Prilozima u ovom monotematskom broju *Acta Medica Croatica* želimo obilježiti 50-tu godišnjicu uspješnog postojanja Akademije medicinskih znanosti Hrvatske

### IZ POVIJESTI ALERGOLOGIJE I KLINIČKE IMUNOLOGIJE

Doajen alergologije akademik Franjo Kogoj objedinio je alergologe raznih specijalnosti još davne 1926. godine i istaknuo značenje alergologije u radovima „O alergiji“ i „L'allergie c'est la vie“. U to vrijeme suradnja je bila plodonosna s prof. Ernestom Mayerhoferom, pedijatrom koji je u Liječničkom vjesniku 1928. god. opisao alergiju u dječjoj dobi i dokaz protutijela na alergen kravljeg mlijeka, kao i toksične osipe u novorođenčadi s leukopenijom i

eoziñofilijom. Prof. Ivan Hugo Botteri, internist, je među prvima u svijetu uveo kožni test u dijagnostiku ehinokokoze. Prof. Vinko Vuletić, internist, je 1931. i 1934. u Liječničkom vjesniku objavio radove o dijagnostici i terapiji bronhalne astme i peludne hunjavice. Na inicijativu akademika Franje Kogoja 1948. god. u Dermatološkoj klinici osnovana je Alergološka stanica i Ambulanta za profesionalne kožne bolesti; 1956. god. Alergološki laboratorij u Rijeci (Opća bolnica „Braća Sabol – prof. Jakac); 1957. god. Alergološki odsjek u Rijeci (Opća bolnica „Dr. Zdravko Kučić – prof. dr. Vukas i prof. dr. Zdravko Periš); Godine 1951. akademik Franjo Kogoj organizira „Simpozij o alergiji“ u Jugoslavenskoj akademiji znanosti i umjetnosti (JAZU), a publikacija izlazi 1952. god. U radu simpozija obrađena su mnoga područja medicine i uz urednika akademika Franju Kogoja, dermatovenerologa, sudjelovali su profesori: Petar Sokolić (eksperimentalna podloga alergije), Vuk Vrhovac (endokrini sustav), Vinko Vuletić (astma), Arpad Hahn (digestivni trakt), Stanko Ibler (tuberkuloza), Radovan Lopašić (alergija u neurologiji), Srećko Podvinec (otorinolaringologija), Ivo Čupar (stomatologija), a Branko Kesić je obradio profesionalne alergijske bolesti. Inicijativa akademika Franje Kogoja je bila i osnivanje Alergološke sekcije Zbora liječnika Hrvatske 1952. god., zajedno s dr. Albinom Brnobićem i tajnicom dr. Štefanijom Puretić. Od osnivanja Alergološke sekcije uska suradnja počinje između eksperata u tom području. Značajna za razvoj hrvatske alergologije je 1956. god. i proizvodnja alergena za testiranje i desenzibilizaciju u „Serovakcinalnom zavodu“ (kasnije Imunološki zavod) i istraživački rad dr. Nede Kubelke i dr. Milorada Mimice. Desenzibilizacija u Hrvatskoj se izvodila u Internoj klinici KBC-a Zagreb već početkom šestdesetih godina prošlog stoljeća (dr. Milorad Mimica, dr. Bosiljka Vurdelja), a ubrzo zatim i u OB Sveti Duh (M. Mimica, B. Čvorišćec, I. Paleček). U to doba najviše su se koristili alergeni kućne prašine i poleni trava. Za ispitivanje peluda u zraku tijekom polinacije zaslužna je Iva Volarić-Mršić (ispitano je područje Zagreba i otoka Hvara) i 1960. rezultati su objavljeni u *Acta Allergologica*. (dr. sc. Željka Eberhardt-Lovašen, dr. Nikša Sindik, prim. dr. Karmen Kavurić-Hafner, dr. Semida Vekarić, dr. Branimir Čvorišćec), a kasnije dr. Asja Stipić Marković i dr. Slavica Cvitanović značajni su u timu za istraživanje peluda. God. 1954. osnovan je dislocirani Odjel za talasoterapiju i rehabilitaciju na Rabu sa 60 kreveta kao VI. odjel Klinike za unutrašnje bolesti KBC-a Zagreb, u kojem se liječe mnogi bolesnici s astmom. God. 1947. osnovana je Dječja bolnica za alergijske bolesti u Velikom Lošnju (raniji voditelj prim. dr. sc. Branko Vukelić), a 1959. godine formirana je Bolnica za alergijske bolesti (dr. Željko Radić, dr. Ivo Kalačić i dr. Nikša Sindik) (1) pod po-

kroviteljstvom Interne klinike u Zagrebu i prof. dr. Milorada Mimice. Stručni napredak prezentiran je na Prvom naučnom sastanku alergologa Jugoslavije koji je održan u prostorima bolnice na Lapadu u listopadu 1962. godine uz prisustvo tada uglednih alergologa. Godine 1961. članovi Alergološke sekcije i predsjednik akademik Franjo Kogoj uspješno su organizirali „Prvi kongres alergologa Jugoslavije u Zagrebu“. 1960. osnovan je Zavod za talasoterapiju u Crikvenici (osnivač je prof. dr. Karlo Pansini s Pedijatrijske klinike u Zagrebu), a iste godine i Zavod za talasoterapiju bolesti uha, grla i nosa u zapadnom krilu hotela „Therapia“, na inicijativu prof. dr. Ante Šercera i akademika prof. dr. Ive Padovana s ORL klinike bolnice „Dr. Mladen Stojanović“ iz Zagreba. God. 1967. se ta dva zavoda objedinjuju u Bolnicu za liječenje i rehabilitaciju dišnih organa, smještenu na sadašnjem lokalitetu. God. 1995. dobiva naziv Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju. Kasnije su osnovani centri u Baškoj Vodi, Dječjem selu kod Makarske.

Godine 1964. na inicijativu akademika Franje Kogoja održan je Međunarodni alergološki simpozij „Klima i alergologija“. (Zagreb, Split, Hvar) u organizaciji JAZU i Alergološke sekcije ZLH-a, a inicirao je Europski alergološki centar za liječenje alergijskih bolesti u Hvaru.

Godine 1965. predsjednik Sekcije za alergologiju je otorinolaringolog prof. Zvonimir Krajina, od 1968. do 1969. pulmolog prof. Sead Midžić, a tajnica je dr. Neda Keler-Kubelka. Godine 1968. u organizaciji JAZU održan je u Hvaru znanstveni sastanak pod nazivom „Simpozij o alergozama respiratornog trakta“, a naknadno je izdana knjiga s istim naslovom.

Godine 1970. predsjednik je Sekcije prof. Milorad Mimica, tajnik dr. Ivan Paleček, koji 1972. postaje predsjednik, a tajnica dr. Božica Kanceljak-Macan. Od 1970. se sastanci Sekcije održavaju zajedno s Hrvatskim imunološkim društvom (HID), Istraživačkim laboratorijem Imunološkog zavoda, Odjelom za eksperimentalnu biologiju i medicinu Instituta Ruđer Bošković i Odjelom za alergologiju i pulmologiju OB Sveti Duh. God. 1967. godine se osniva Imunološki laboratorij u OB „Sveti Duh“ (voditeljica mr. ph. Neva Sket-Janković) U praksu se uvodi *in vitro* dijagnostika. humoralne i celularne imunološke aktivnosti.

Sjedište alergologa Jugoslavije je od 1972. u Zagrebu, predsjednik je prof. Zvonimir Krajina, a tajnik prof. Željko Poljak. Od 1972. god. organizirana je edukacija iz alergologije - subspecializacija iz alergologije kao interdisciplinarna uža specialnost za

liječnike raznih struka: specijaliste interne medicine, dermatovenerologije, otorinolaringologije, okulistike, pneumoftizeologije i medicine rada u trajanju od godine dana.

Od 1974. predsjednik Sekcije je pedijatar prof. Vladimir Kolbas, tajnica dr. Renata Kolbas. Od 1976. god. Sekcija dobiva naziv Sekcija za alergologiju i kliničku imunologiju („SAKI – ZLH“). SAKI je preko udruženja alergologa Jugoslavije učlanjena u Europsku akademiju za alergologiju i kliničku imunologiju (EAACI).

Godine 1969. prim. dr. Ante Fuštar formira pododjel za alergologiju i kronične nespecifične respiratorne bolesti u Odjelu za pedijatriju OB u Osijeku., otvara se i alergološka ambulanta u OB Knin (dr. M.Knežević), a 1972. godine Alergološka ambulanta Internog odjela OB Nova Gradiška (dr. Dragoljub Kocić).

Od 1976. godine status alergologa dodjeljuje se kolegama koji imaju 10 godina staža u alergologiji i barem 5 znanstvenih radova iz tog područja. Godine 1980. u Strugi i 1984. u Igalu 20-torici kolega i kolegica, eminentnih kliničara i bazičara iz Hrvatske dodijeljene su diplome alergologa i kliničkog imunologa. Na 6. Kongresu liječnika Hrvatske 1974. godine, prigodom obilježavanja 100-te obljetnice Zbora liječnika Hrvatske (ZLH), Alergološka sekcija organizirala je Simpozij „In vitro testovi u dijagnostici alergije“ (nosilac teme dr. Ivan Paleček), a radovi su tiskani u suplementu *Liječničkog vjesnika*. God. 1978. SAKI ima 85 članova, kada je izabran za predsjednika prof. Željko Poljak, a za tajnika doc. Drago Buneta, organiziran je skup „Seminar o respiracijskim alergozama“, a 1979. skup „Imunološki mehanizmi zbog kojih nastaju oštećenja u alergijskim reakcijama“ (moderator prof. Dragan Dekaris).

Otorinolaringolog prof. Željko Poljak je 1979. godine utemeljio poslijediplomsku nastavu na MF-u Sveučilišta u Zagrebu i izvijestio je o 378 polaznika u RADU HAZU 1992. god. prigodom proslave 40-te godišnjice SAKI..

Od 1980. predsjednik SAKI je prof. Branimir Čvorišćec, tajnik doc. Ivan Paleček. Predsjednik je objavio prijedlog organizacije Alergološke službe u Hrvatskoj. u Biltenu Medicinske akademije Hrvatske. Na Simpoziju „Novi aspekti u liječenju astme“ 1982. u Herceg Novom izlagali su Zdenko Tuđman, Tihomil Beritić, Ivo Bakran i dr. Značajan je simpozij „Standardizacija dijagnostičkih postupaka pri izvođenju kožnih i drugih testova *in vivo* u alergologiji i kliničkoj imunologiji“, održan 1983. god. s tiskanom knjigom (urednici: Čvorišćec, Dekaris, Pa-

leček) (2). Godine 1984. SAKI je organizirala Okrugli stol o medikamentnoj alergiji (voditelj: I. Paleček), te Okrugli stol o profesionalnim bolestima i o nutritivnoj alergiji. Sudjelovali su: Branimir Čvorišćec, Božica Kanceljak Macan, Jasna Lipozenčić, Zdravko Periš i drugi.

Na I. kongresu imunologa Jugoslavije u Opatiji 1985. godine su dr. Asja Stipić Marković, mr. Neva Sket Janković po prvi puta u nas prikazali biološku standardizaciju alergena metodom inhibicije RAST (3). Prikazana je standardizacija alergena grinja i ambrozije (4), kao preduvjet stvaranja nacionalnog standarda biološke potencije alergena. Na VIII. europskom imunološkom kongresu u Zagrebu 1987. god. (predsjednik Kongresa prof. Branko Vitale), sudjelovali su brojni kolege iz SAKI. Godine 1988. na VIII. kongresu Udruženja alergologa Jugoslavije u Novom Sadu nosioci glavnih tema i okruglih stolova su bili Dragan Dekaris „Alergološko-imunološka dijagnostika“, Branimir Čvorišćec „Standardizacija alergena“, Ivo Paleček „Pseudoalergijske reakcije“. U prosincu 1988. god. predsjednik SAKI postaje doc. Drago Buneta, tajnica prim. Jasna Lipozenčić. Uvedene su diplome i priznanja zaslužnim članovima SAKI. Održali su Simpozij „Klinički kolokvij“ na kojem je aktivno sudjelovao naš prijatelj i europski alergolog dr. Mladen Debelić. Godine 1989. pod pokroviteljstvom JAZU, u suradnji s HID i SAKI održan je simpozij „Klinička imunologija u nas“, a 1990. god. je izdana knjiga (5). Prigodom 40-te obljetnice SAKI organiziran je Simpozij „Alergologica Croatica“ 1992. god. (doc. Drago Buneta, doc. Jasna Lipozenčić organizatori) u HAZU, a dio radova je tiskan u „Rad“ HAZU.

U veljači 1993. predsjednik HDAKI je prof. Ivo Bakran, tajnica Mirna Sentić. U travnju 1994. god. održan je prvi „Prvi proljetni sastanak“ i tiskana je knjiga sažetaka (prof. Ivo Bakran, dr. Mirna Sentić). Prof. dr. Nada Čikeš, prof. dr. Branimir Čvorišćec, akademik Dragan Dekaris su na zahtjev Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi napravili dijagnostički i terapijski algoritam, te prijedlog sub-specijalizacije iz kliničke imunologije. God. 1993. utemeljena je nagrada mladom istraživaču koju je primila dr. Jasenka Markeljević. Godine 1995.-1997. Jasna Lipozenčić je izabrana za predsjednicu, za tajnicu doc. Asja Stipić-Marković i Upravni odbor od 20 članova. Godine 1996. je SAKI promijenio naziv u Hrvatsko društvo za alergologiju i kliničku imunologiju (HDAKI) koje je učlanjeno u *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI). Organizirali su 1996. god. Internacionalni klinički kolokvij „Aktualno stanje u kliničkoj i eksperimentalnoj alergologiji“ pod pokroviteljstvom HAZU uz tiskanu knjigu sažetaka.

HDAKI je zalaganjem prof. J. Lipozenčić primljen 1997. u *International Academy of Allergy and Clinical Immunology* (IAACI). Tiskao se dvije godine „Vjesnik“ s aktualnostima iz HDAKI. Zaslužni članovi HDAKI su za dugogodišnje razdoblje zalaganja postali prof. Branimir Čvorišćec, prof. Ivo Bakran i prof. Željka Reiner-Banovac, a HDAKI je postao član UEMS-a (*European Union of Medical Specialists*). Godine 1998. izabrana je za predsjednicu prof. Nada Čikeš, dopredsjednicu prof. Jasna Lipozenčić, tajnicu dr. Mirna Sentić, u čijem je upravnom mandatu HDAKI dobiveno priznanje subspecijalista alergologije i kliničke imunologije za interniste i pedijatre. U organizaciji HDAKI i Odbora za alergologiju i kliničku imunologiju HAZU 1998. u Dubrovniku je organizirana Međunarodna konferencija „*Advances in Allergology and Immunology*“. U suradnji s Odborom za alergologiju i kliničku imunologiju HAZU održani su i znanstveni simpoziji „*Stress and Immune Reactivity*“, te „Alergija – profesija – okoliš: aktualni problemi“ 2003. godine.

Godine 2000. na Medicinskom fakultetu u Osijeku u organizaciji HLZ-a održan je Godišnji sastanak HDAKI pod pokroviteljstvom Grada Osijeka. Predsjednica društva i skupa bila je prof. dr. Nada Čikeš, a tajnica prim. dr. Višnja Prus. Kratak sažetak skupa i fotografija objavljeni su u *Liječničkim novinama* broj 154. lipnja 2000. god. (str 29). God. 2001. započeto je sustavno praćenje peluda u Osijeku. Uskoro je stvorena mreža s više od 10 mjernih postaja u RH.

Na redovitim mjesečnim sastancima HDAKI tijekom 2002. i 2003. godine održana su predavanja iz raznih tema u alergologiji i imunologiji. Proletni sastanci društva održani su u travnju 2002. godine („Intravenska primjena i imunoglobulina u kliničkoj praksi“) i ožujku 2003. („Novosti u autoimunosti“). Godine 2004. za predsjednicu HDAKI izabrana prim. dr. sc. Asja Stipić Marković, dopredsjednicu dr. Mirna Sentić, a tajnicu dr.sc. Mirjana Turkalj. Iste godine u Cavtatu je održan Godišnji sastanak hrvatskih alergologa i kliničkih imunologa te tiskana knjiga sažetaka, Zalaganjem predsjednice društva, HDAKI-ju je dodijeljena organizacija Ljetne škole EAACI, koja je održana u Cavtatu, od 26 do 30. rujna 2004. godine. Sudjelovalo je 140 alergologa iz Europe. Prezentirana su recentna dostignuća suvremene alergologije od strane najeminentnijih europskih alergologa. Ljetnu školu sponzorirao je GA<sup>2</sup>LEN, mreža europskih centara izvrsnosti u alergologiji i astmi Europske zajednice čiji koordinator je prof. Paul van Cauwenberge. Škola EAACI je bila značajan moment u radu Društva, jer je omogućila hrvatskim alergolozima direktne kontakte što je rezultiralo povezivanjem u istraživačkom radu osobito s istraživačkim timom iz Manchestera

na čelu s prof. Adnanom Čustovićem, koji je bio predavač i na Godišnjem sastanku. Priznanje za Ljetnu školu EAACI i GA<sup>2</sup>LEN-a uputio je i prof. Cauwenberge koji naglasio da će „hrvatska škola“ poslužiti kao standard za sljedeće ljetne škole. Doc. Jasna Lipozenčić je školu EAACI „Atopic eczema/ Atopic syndrome“ uspješno organizirala u Cavtatu 2004. godine. U lipnju 2005. godine HDAKI je održao tečaj trajnog medicinskog usavršavanja „Određivanje ventilacijskih poremećaja prijenosnim spirometrom“, a izrađena je web stranica Društva na adresi: hdaki.obsd.hr. Godine 2006. zalaganjem prim. dr. Božice Kanceljak-Macan, u suradnji s Akademijom medicinskih znanosti održan je znanstveni simpozij „Imunološke reakcije na lijekove“. God. 2006. HDAKI je postao član FOCIS-a (*Federation of Clinical Immunology Societies*). God. 2007. Povjerenstvo za izradu specijalizacije iz alergologije i kliničke imunologije (predsjednica Povjerenstva doc. dr. Asja Stipić Marković) izradilo je program za specijalističko usavršavanje iz ove struke koja postaje zasebna specijalizacija. U istoj godini HDAKI organizira znanstveni simpozij „IgE-posredovane reakcije između inhalacijskih alergena i njihovih homologa u hrani te tiska knjižicu sažetaka. Iste je godine, zalaganjem prof. dr. Jasne Lipozenčić, u HAZU organiziran znanstveni skup „55 godina organiziranih početaka alergologije u Hrvatskoj“, a tiskana je i knjiga radova u časopisu Rad. God. 2008. HDAKI i HID organiziraju znanstveni simpozij „Nove spoznaje u patofiziologiji alergijskih bolesti“. uz knjigu radova. Iste godine obilježena se 40. godišnjica Hrvatskog imunološkog društva i tiskana posebna edicija *Periodicum Biologorum* o razvoju imunologije u Hrvatskoj (6). Povijest alergologije i kliničke imunologije od 1870. do 1970. godine opisana je u časopisu RAD HAZU (7).

U Zagrebu je u. svibnju 2009. godine održan Prvi kongres hrvatskih alergologa i kliničkih imunologa s međunarodnim sudjelovanjem. Predsjednica Kongresa je bila doc.dr.Asja Stipić Marković. Kongres je okupio 150 sudionika iz zemlje i inozemstva. Prikazani su rezultati istraživanja prevalencije alergijskih bolesti i astme po županijama u RH, stanje mogućnosti zbrinjavanja profesionalnih alergijskih bolesti u RH, praćenje sezonskih varijacija broja polenskih zrnaca u zraku u više hrvatskih gradova, te učinci urbanog onečišćenja zraka na hitne hospitalizacije astme u Gradu Zagrebu. Prikazani su rezultati prevalencije autoimunskih bolesti u RH (sklerodermije i sistemskog lupusa eritematozusa), stanje primarnih imunodeficiencija u RH, promjene imunoloških odgovora u stanovnika ugroženih industrijskih područja i iskustva u primjeni bioloških lijekova u djece i odraslih u našoj kliničkoj praksi. Simpozij „Neva Sket Janković“ pokazao je



mogućnosti u dijagnostici sistemskih bolesti, dijagnostički test aktivacije bazofilnih granulocita metodom protočne citometrije (dr. sc. Peter Korošec, Golnik, Slovenija), te aktualnosti o rekombinantnim alergenima. Novosti iz bazične imunologije prikazali su gosti prof. Hajime Karasuyama iz Japana, Jacinta Bustamante iz Pariza te Alenka Gagro i Iva Dekaris iz Zagreba. U radionicama su obrađivana hitna stanja te terapija anafilaktičkog šoka. Izrađene su smjernice za liječenje anafilaksije i anafilaktičkog šoka. U novostima o imunopatofiziologiji i terapiji astme prikazane su osobitosti astme u djece, Bruxelleska deklaracija o astmi, a o interakciji gena i okoliša govorio je prof. Adnan Čustović. O psiho-neuroimunologiji u kliničkoj praksi govorio je prof. Milivoj Boranić, o alergijskom rinitisu prof. Risto Renkonen iz Finske, koji je pokazao je mehanizme prijenosa alergena kroz sluznicu nosa i važnost kaveolarnih proteina u njihovom transportu, o smjernicama ARIA prof. dr. Livije Kalodžera, te o mogućnim novim odgovorima: kada operirati bolesnika s alergijskom bolešću doc. dr. Tomislav Baudoin. Prezentirane su novosti o defektu filagrina (prof. dr. Višnja Puretić Milavec), a prikazani su učinci alergijskih reakcija u koži na respiratorni sustav (dr. Mario Blekić). Tiskana je knjiga sažetaka dostupna u računalnom katalogu Nacionalne i Sveučilišne knjižnice u Zagrebu (8).

U 2010. godini Imunološki zavod d.d., Zagreb najavio je prestanak proizvodnje alergena za kožno testiranje i specifičnu imunoterapiju, iako standardi za neke alergene već postoje, primjerice za *Dermaphagoides pteronyssinus* (9) i *Ambrosiu elatior* (4). Na sastanku UO izabrana je nova tajnica društva prim. dr. sc. Irena Ivković-Jureković.

Godine 2010. HDAKI je, zajedno sa HID-om, sudjelovao na Godišnjem sastanku Austrijskog društva za alergologiju i imunologiju u suradnji sa srodnim društvima iz Češke, Mađarske, Slovačke i Slovenije. Dne 31. siječnja 2011. HDAKI organizira Simpozij „Novosti u alergologiji i kliničkoj imunologiji“ te tiska knjigu sažetaka.

Promatrajući početke razvoja alergologije i kliničke imunologije u Hrvatskoj uočava se istaknuta uloga nekih ustanova: Dermatovenerološka klinika u Zagrebu, OB „Sveti Duh“, KBC Zagreb, Dječja bolnica u Klaićevoj, Pedijatrijska klinika na Šalati, te Dječja bolnica Srebrnjak. U to vrijeme nositelji znanstveno-istraživačkog rada u alergologiji i kliničkoj imunologiji bili su Institut Ruđer Bošković (prof. dr. Branko Vitale, prof. dr. Krešimir Pavelić, dr. sc. Marija Stefania Antica, dr. sc. Mislav Jurin), Imunološki zavod Zagreb (akademici Dragan Dekaris i

Vlatko Silobrčić, dr. Ante Sabioncello, prof. Sabina Rabatić), Zavod za animalnu fiziologiju Prirodoslovno matematičkog fakulteta u Zagrebu (prof. dr. Borislav Nakić, prof. dr. Andrija Kaštelan, koji najprije u Zavodu, a kasnije u KBC-u Zagreb osniva Centar za tipizaciju tkiva, prof. dr. I. Bašić, prof. dr. N. Oršolić). Zavod za fiziologiju i imunologiju MF u Rijeci (akademik Daniel Rukavina), Zavod za histologiju i embriologiju MF u Rijeci (prof. dr. Stipan Jonjić), te Zavod za fiziologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu (prof. dr. Nikša Allegretti, prof. dr. Filip Čulo, prof. dr. Matko Marušić, prof. dr. Igor Andreis, prof. dr. Milan Taradi), koji tiskaju VI. dopunjeno izdanje knjige „Imunologija“ (10).

Promatrajući početke razvoja alergologije i kliničke imunologije uočava se istaknuta uloga nekih ustanova: koju u ovom osvrtu detaljnije opisujemo.

#### *Dermatovenerološka klinika Medicinskog fakulteta u Zagrebu*

Na Klinici za kožne i spolne bolesti KBC-a Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu postojala je izvanredna baza za razvoj alergologije i kliničke imunologije, jer je 1957. godine darom Rockefellerove fondacije uređena životinjska pokusna stanica s prostorom za eksperimentalni rad. Godine 1948. akademik Franjo Kogoj osnovao je Laboratorij za alergologiju i Ambulantu za profesionalne kožne bolesti u sastavu Alergološke stanice. Akademik Kogoj i dr. Albin Brnobić obavili su sistemske preglede zaposlenika u brojnim tvornicama u Hrvatskoj. U sastavu Alergološke stanice 1975. god. bila je Ambulanta za profesionalne kožne bolesti, Laboratorij za testiranja *in vivo*, Laboratorij za testiranja *in vitro*, kasnije Imunološki laboratorij gdje su se izvodili testovi za dokazivanje preosjetljivosti na lijekove, na specifične alergene (npr. kontaktne alergene), te nespecifični mitogen (fitohemaglutinin), određivane su LE stanice i izvođeni testovi rozeta, a od 1988. god. određivanje protutijela na *B. burgdorferi* imunofluorescentnom (IF) metodom i test *Critidia luciliae*. Od 1982. Imunološki laboratorij pripojen je Serodijagnostičkom laboratoriju Klinike. Godine 1995 Alergološka stanica Klinike je od općine Medveščak u Zagrebu primila priznanje za izvanredne rezultate za sistematsko proučavanje učestalosti alergijskih i nealergijskih profesionalnih kožnih bolesti u pojedinim granama industije. Od 1995. do danas djeluje Poliklinički odjel za alergologiju, imunologiju i profesionalne kožne bolesti u čijem sastavu je Laboratorij za kliničku imunologiju, imunofluorescentnu i serološku dijagnostiku bolesti kože u kojem se izvode specifični testovi za dijagnostiku sifilisa i lajmske bolesti (u Referentnom

centru MZSS RH), *in vitro* testovi u medikamentnoj dijagnostici i testovi za dijagnostiku autoimunskih bolesti kože. U okviru Polikliničkog odjela djeluju i 3 ambulate za obradu. Od testiranja *in vivo* rade se kožni testovi za humoralnu i celularnu imunost, mjerenje evaporacije kože - TEWL, pH kože, korneometriju. Provodi se imunoterapiju inhalacijskim alergenima te ekspertizu za profesionalne bolesti kože. U Klinici je od 2003. godine sjedište Referalnog centra Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH za kontaktnu alergiju.

#### *Odjel za alergologiju i pulmologiju Internog odjela Opće bolnice „Sveti Duh“*

Odjel za alergologiju i pulmologiju OB „Sveti Duh“ osnovao je prof. Milorad Mimica, predstojnik Internog odjela, 1963. godine, kao prvi klinički odjel koji se sustavno bavi kliničkom alergologijom i koji je godinama bio vodeći u tom području. Prvi voditelj Odjela bio je dr. Branimir Čvorišćec. U okviru Odjela osnovan je prvi Imunološki laboratorij u Hrvatskoj pod vodstvom mr. ph. N. Sket Janković 1967. godine. Prvi laboratorijski test koji je objektivizirao alergološku dijagnostiku temeljio se na otkriću imunoglobulina E (Ishizaka, Johansson, 1968. god.). U Imunološkom laboratoriju OB „Sveti Duh“ već 1971. godine je to značajno znanstveno otkriće primijenjeno i u hrvatskoj alergološkoj praksi. Uz mjerenja sveukupnog IgE (RIST) započeta su i mjerenja specifičnih IgE protutijela (RAST). To je dalo veliki znanstveni zamah u svim područjima alergologije i kliničke imunologije. Kasnije je uveden novi CAP sistem koji je omogućio veću osjetljivost testa (zaslužna je mr. sc. Irena Batišta, nova voditeljica laboratorija). Osim humoralne imunosne reaktivnosti nametnula se potreba istraživanja celularne imunosti na modelu alergije na peludi. O istraživanjima tog problema u ljudi s peludnom alergijom izvješćeno je 1974. godine u časopisu *Allergy* (11). Odjelu je bio pridružen Laboratorij za funkcionalnu plućnu dijagnostiku koji je vodila prim. Božica Kanceljak Macan koja je razvila testove s provokacijom bronha nespecifičnim i specifičnim agensima kao i ergospirometriju te određivanje respiratornih plinova u arterijskoj krvi. God. 1978. odjel prerasta u Odjel za kliničku imunologiju i pulmologiju. Odjel se, u suradnji sa Imunološkim zavodom Zagreb, počeo baviti standardizacijom alergena pa je tako prva biološka standardizacija kao i prva RAST inhibicija 1986. godine napravljena na ovom odjelu (A. Stipić-Marković. magistarski rad, 1987; Stipić-Marković A, Sket-Janković N, Čvorišćec B, a istraživanja u tom području dovela su do izrade prvog Hrvatskog nacionalnog standarda za alergen *Dermatophagoides pteronyssinus* što je objavljeno u časopisu *Allergy* (9).

Prvi bronhoalveolarni lavati u Hrvatskoj izvedeni su na ovom Odjelu (prim. dr. Zdenko. Tuđman). Nakon prof. Branimira Čvorišćeca voditelj odjela je postao doc. Ivo Paleček koji se osobito bavio istraživanjem medikamentne alergije i razvio upitnike i postupnike za *in vitro* i *in vivo* ispitivanje tolerancije lijekova. Prim. Zdenko Tuđman bio je pročelnik odjela nakon doc. Palečeka do godine 2001. Godine 2001. pročelnica Odjela postaje doc. Stipić Marković. Iste godine, odjel se imenuje u Odjel za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju. U okviru odjela djeluju Ambulanta za alergologiju i kliničku imunologiju (izvodi se brza hiposenzibilizacija na otrove insekata, što je jedan od rijetkih centara koji se bave tom vrstom liječenja), Pulmološka ambulanta, Reumatološka ambulanta, Laboratorij za alergološku i funkcionalnu plućnu dijagnostiku. God. 2003. na Odjelu se osniva Referentni centar za kliničku alergologiju Ministarstva zdravstva RH. U siječnju 2006. Referentni centar za kliničku alergologiju je u potpunosti zadovoljio sve potrebne uvjete da postane suradna ustanova mreže centara izvrsnosti Europe (GA2LEN, *Global Allergy and Asthma European Network*) te je prihvaćen kao istraživački centar. Od 2008 god. izvode se i testovi s rekombinantnim alergenima bet w1, bet w2, bet w4, phl 1, phl 5b, phl 7 i phl 12, što je značajno za odabir bolesnika za specifičnu imunoterapiju i procjenu njene učinkovitosti. (mr. sc. Irena Batišta).

Imunološki laboratorij je u sustavu međunarodne interlaboratorijske kontrole kvalitete - *Quality Club* - koju čini mreža više od 750 laboratorija *Pharmacia Diagnostic* širom svijeta.

Od komisije za trajnu edukaciju Hrvatske komore medicinskih biokemičara laboratorij je 1999. godine izabran kao referentni centar za trajnu edukaciju medicinskih biokemičara iz područja laboratorijske dijagnostike alergijskih bolesti s mentorima: mr. sc. Irenom Batištom i dr. sc. Ljiljanom Toman.

#### *Imunološki zavod u Zagrebu*

Od 1956. godine u „Serovakcinalnom zavodu“ (kasnije Imunološki zavod) Odjel za proizvodnju alergena za kutano testiranje i desenzibilizaciju značajno je doprinjeo razvoju alergologije u Hrvatskoj (istraživački rad dr. Nede Kubelke i dr. Milorada Mimice). To su nastavili ing. Branka Krnić i dr. sc. Anđa Treščec. Razvoju alergologije i kliničke imunologije značajno je pridonjeo Istraživački odjel Imunološkog zavoda (voditelji akademici Vlatko Silobrčić i Dragan Dekaris te prof. dr. S. Rabatić) svojim znanstvenim radom i suradnjom s mnogim znanstvenim i kliničkim institucijama (12). U Istra-

živačkom odjelu djelovali su i Laboratorij za transplantaciju i tumorsku imunologiju (akademik V. Silobričić, dr. Renata Mažuran), te Laboratorij za celularnu imunologiju (akademik D. Dekaris, dr. Ante Sabiocello, prof. dr. Sabina Rabatić, doc. dr. Alenka Gagro, dr. Ivna Svoboda-Beusan) (11), koji je implementirao principe temeljne imunologije u kliničku praksu što je omogućilo uvođenje *in vitro* testova celularne imunološke reaktivnosti i u Imunološkom laboratoriju OB „Sveti Duh“. (prim. dr. Zdenko Tudjman). God. 1983. akademik D. Dekaris napisao je knjigu „Temeljna alergologija“ (13), a 1990. objavljena je knjiga „Klinička imunologija u nas“ kojoj su bili urednici Dragan Dekaris, Filip Čulo i sur. (5).

Protočna citometrija uvedena je 1987. god. u bivšoj Vojnoj bolnici (Ljubica Matijević) i u Imunoškom zavodu (A. Sabioncello, I. Svoboda-Beusan, A. Gagro).

#### *Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada*

Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada (IMI) je svojom stručnom i znanstvenom djelatnošću značajno doprinio u području alergologije, osobito u dijagnostici profesionalnih alergijskih bolesti (akademik Tihomil Beritić, mr. sc. Dimo Dimov, prim. dr. sc. Božica Kanceljak-Macan, dr. sc. Jasminka Godnić-Cvar, dr. sc. Sanja-Milković-Kraus, dr. sc. Jelena Macan). Ostvaren je značajni doprinos u evaluaciji i poboljšanju dijagnostičkih kriterija (prim. dr. sc. B. Kanceljak-Macan), standardizaciji mjerenja specifične nazalne i bronhalne reaktivnosti (dr. sc. J. Godnić-Cvar, dr. sc. Davor Plavec), standardizaciji ekspozicijskih testova (dr. sc. S. Milković-Kraus), identifikaciji i mjerenju alergena u unutarnjim i vanjskim prostorima kontinentalnih i primorskih područja u Hrvatskoj (dr. sc. J. Macan). Mjere prevencije su provođene u okviru ciljanih sistematskih pregleda, a edukativna djelatnost održavanjem tečajeva za usavršavanje liječnika. Izdana je knjiga „Profesionalna astma. Epidemiologija, dijagnostika i prevencija“ (autori: J. Godnić-Cvar, B. Kanceljak-Macan, E. Žuškin). Znanstvena se djelatnost odvijala u okviru znanstvenih projekata koji su se realizirali u Institutu. Istraživana je učestalost pokazatelja atopijskih poremećaja u općoj i radnoj populaciji u Hrvatskoj i povezanost sa čimbenicima okoliša. Rezultati su publicirani u brojnim domaćim i stranim časopisima. Održani su znanstveni simpoziji: „Alergija-Profesija-Okoliš. Aktualni problemi“ (2003. god. pod pokroviteljstvom HAZU) i „Alergotoksikološka istraživanja okoliša u Hrvatskoj“ (2008. god. pod pokroviteljstvom AMZH).

#### *Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutrašnje bolesti KBC Zagreb*

Odjel za imunologiju i upalne reumatske bolesti Interne klinike KBC-a Zagreb osnovao je i bio prvim voditeljem prof. dr. Zvonimir Horvat (1978.-1990.). Prije toga osnovao je 1975. god. poseban Laboratorij za serološku imunodijagnostiku i vodio ga do 1981. god. (14). God. 1982. Odjel dobiva status Zavoda za kliničku imunologiju i reumatologiju. U Zavodu je posebno razvijena poliklinička služba s ambulanta i prvom dnevnom bolnicom osnovanom u Hrvatskoj još osamdesetih godina. Osnovana je i ambulanta za rani artritis. Pročelnica Zavoda od 1990. do danas je prof. dr. Nada Čikeš. U Zavodu se izvodi dijagnostika i praćenje primarnih i sekundarnih imunodeficijencija, a osnovni interes liječnika jest dijagnostika i liječenje multisistemskih autoimunskih bolesti, u prvom redu upalnih reumatskih bolesti te je u tom području vodeća institucija u RH s najviše iskustva u terapiji biološkim preparatima (prof. dr. Branimir Anić, dr. Dubravka Bosnić, dr. Mirna Sentić). Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju KBC-a Zagreb središnja je obrazovna institucija. Tu je pokrenuta nastava kliničke imunologije i reumatologije u sklopu predmeta Interna medicina u dodiplomskom studiju te su nastali prvi nastavni materijali koji su upućeni na sve nastavne baze u Hrvatskoj. Prof. Z. Horvat, a potom prof. N. Čikeš bili su voditelji poslijediplomskog studija iz alergologije i kliničke imunologije te su voditelji poslijediplomskog studija reumatologije. Program uže specijalizacije ovdje su završili specijalisti alergolozi i klinički imunolozi te reumatolozi iz cijele Hrvatske. Prof. Čikeš je sudjelovala i u izradi europskih dokumenata i smjernica koje se odnose na izobrazbu u području reumatologije i kliničke imunologije.

Pomoć Odjelu za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutrašnje bolesti KBC-a Zagreb bili su prateći laboratoriji: god. 1972. godine osnovan je Centar za tipizaciju tkiva (voditelj prof. dr. Andrija Kaštelan), od 1977. utemeljen je Laboratorij za celularnu imunologiju (voditelj dr. sc. Maja Kaštelan do 1981., Laboratorij za serološku imunodijagnostiku (voditelj prof. dr. Zvonimir Horvat 1978.-1981.). God. 1981. Laboratorij za celularnu imunologiju i Laboratorij za serološku imunodijagnostiku se ujedinjuju u Odjel za imunologiju (voditeljica dr. sc. Maja Kaštelan) Zavoda za kliničku laboratorijsku dijagnostiku (KZLD) KBC-a Zagreb, koji 1985. god. mijenja ime u KZLD Medicinskog fakulteta u Zagrebu (voditeljica prof. dr. Ana Stavljenić Rukavina, a od 2005. do danas prof. dr. Jadranka Sertić). God. 1986. prof. dr. Matko Marušić postaje je voditelj Odjela imunologije Zavoda za kliničku laboratorijsku

sku dijagnostiku, a od 1992. do 1997. vodi Zavod za imunologiju, kao dijela Kliničkog instituta za laboratorijsku dijagnostiku, a od 1977. godine do danas pročelnik je Zavoda za imunologiju KZLD prof. dr. Drago Batinić (15).

## ALERGOLOGIJA I KLINIČKA IMUNOLOGIJA DANAS U HRVATSKOJ

Alergologija i klinička imunologija u Hrvatskoj dobro je organizirana i zastupljena u svim većim gradovima (Zagreb, Split, Rijeka, Osijek, Slavonski brod, Dubrovnik). Prema anketi HDAKI 2009. godine u sustavu zdravstva djeluju, osim 7 specijalista iz alergologije i kliničke imunologije, i specijalisti drugih grana medicine: 11 internista, 16 pedijatarata, 18 pulmologa, 7 dermatologa, 2 specijalista ORL, 2 specijalista medicine, po jedan specijalist oftalmologije, javnog zdravstva, infektologije, opće medicine i 1 biolog u laboratoriju, od toga 9 u privatnim ambulantama i poliklinikama. Specifična imunoterapija (SIT) provodi se u 33 ambulante/poliklinike, uglavnom s vodenim pripravkom alergena, manje s depot alergenima. Sublingvalnu SIT rabe dvije, a peptid jedna ustanova. Najčešće korišteni alergeni su kućne grinje i poleni, a samo u 3 ustanove alergeni otrova insekata. U okviru te mreže u Hrvatskoj je osnovano nekoliko referentnih centara i to: Referentni centar za kliničko-laboratorijsku imunodijagnostiku hematoloških i imunoloških bolesti Zavoda za imunologiju KZLD Kliničkog bolničkog centra Zagreb od 15. lipnja 1998; Referentni centar Ministarstva zdravstva za kliničku alergologiju Odjela za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju Opće bolnice «Sveti Duh» od 21. listopada 2003. godine; Referentni centar Ministarstva zdravstva za kliničku alergologiju djece Specijalne bolnice za bolesti dišnog sustava djece i mladeži Zagreb, od 12. prosinca 2003. godine; Referentni centar Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH za kontaktnu alergiju KBC-a Zagreb, Klinika za kožne i spolne bolesti, Zagreb od 20. ožujka 2003.

U pedijatrijskoj alergologiji i kliničkoj imunologiji vodeće kliničke ustanove su Dječja bolnica Srebrnjak (koja ima Referentni centar za kliničku alergologiju djece) (prethodni voditelji i osnivači dr. sc. Maja Medar Lasić, prim. mr. sc. dr. Miljenko Raos, a sadašnja voditeljica dr. sc. Mirjana Turkalj, mr. sc. Lukrica Zimić, dr. med., doc. dr. Davor Plavec); Odjel za kliničku imunologiju prof. dr. Miroslav Harjaček - voditelj, te prim. dr. Lana Tambić Bukovac), Klinika za dječje bolesti, Zagreb, Klaićeva

(osnivač prof. dr. Vladimir Kolbas i prim. dr. Renata Lokar, te prim. dr. Zdenka Krznarć Sučić, a danas prim. dr. Jasna Ćepin Begović - pročelnica, prim. dr. sc. Irena Ivković-Jureković, doc. dr. sc. Alenka Gagro); Odjel za kliničku imunologiju, alergologiju i respiracijske bolesti Klinike za pedijatriju KBC-a Zagreb (prethodni voditelj doc. dr. Drago Buneta, a sada Zavod za kliničku imunologiju, respiracijske i alergološke bolesti i reumatologiju (voditelj doc. dr. Dorian Tješić-Drinković, dr. Jadranka Kelečić, dr. Drago Čaleta), KBC Zagreb, Pedijatrijska klinika, poliklinička Imunološko-alergološka djelatnost (dr. sc. Darko Richter), Odjel za pulmologiju i alergologiju Pedijatrijske klinike KB Sestre milosrdnice (prethodna voditeljica prof. dr. Željka Reiner Banovac, dr. Eva Verona), Pedijatrijski odjel OB „Josip Benčević“ (prof. dr. sc. Neda Aberle - pročelnica, dr. Mario Blekić, dr. Blaženka Kljaić-Bukvić), Pedijatrijski odjel OB Dubrovnik (prim. mr. sc. dr. Marija Radonić), Alergološka djelatnost KBC Split, Klinika za dječje bolesti KB Split, Odsjek pulmologije (doc. dr. sc. Neven Pavlov - pročelnik) i poliklinička i stacionarna djelatnost Klinike za dječje bolesti Medicinskog fakulteta Rijeka (prof. dr. sc. Vojko Rožmanić, prof. dr. Srđan Banac). Na pedijatrijskim odjelima provode se in vivo (bronhološka i endoskopska obrada, specifični bronhoprovokacijski testovi) te in vitro imunološka obrada u imunološkim laboratorijima koji su na raspolaganju odjelu. Osobito se ističe Odjel za kliničko-laboratorijsku dijagnostiku u Dječjoj bolnici Srebrnjak pod vodstvom prof. dr. sc. Slavice Dodig (16,17).

U alergologiji i kliničkoj imunologiji odrasle dobi vodeće kliničke ustanove su Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb (pročelnica odjela prof. dr. sc. Nada Čikeš), Odjel za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju KB „Sveti Duh“ (pročelnica doc. dr. sc. Asja Stipičić Marković, dr. Marinko Artuković, dr. Vedran Ostojić, dr. Branko i dr. Mira Pevec), Dermatološka klinika MF Zagreb (prof. dr. sc. J. Lipozenčić, prof. dr. Branka Marinović Dogan pročelnica, prof. dr. Višnja Puretić Milavec), Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju Interne klinike KB Dubrava u Zagrebu (pročelnica prof. dr. sc. Jadranka Morović-Vergles i prim. dr. sc. Ljubica Matijević Mašić, alergolog-klinički imunolog), KBC Split, Odjel za kliničku imunologiju i reumatologiju, stacionarna i poliklinička imunološka djelatnost, (prof. dr. sc. Dušanka Martinović Kaliterna), KBC Split, Klinika za plućne bolesti (prof. dr. Slavica Cvitanović, dr. sc. Ivan Gudelj, dr. Dubravka Perišić, dr. Jasminka Svalina-Grmuša), KBC Osijek, Klinika za unutarnje bolesti, Alergološka poliklinička i hospitalna djelatnost (prim. dr. Višnja Prus

i prof. dr. sc. Marija Glasnović), KB Jordanovac (dr. sc. Muharem Mehulić, doc. dr. Sanja Popović Grle), Medicinski fakultet Rijeka (prof. dr. sc. Srđan Novak), Klinika za infektivne bolesti dr. Fran Mihajević (raniji voditelj Imunološkog odjela prof. dr. Vitomir Burek, sadašnji voditelj Odjela za kliničku imunologiju prof. dr. Alemka Markotić), Alergološka ambulanta Klinike za kožne i spolne bolesti KB Sestre milosrdnice u Zagrebu (doc. dr. sc. Teodora Gregurek Novak), Ambulanta za alergijske i opstruktivne plućne bolesti Odjela za pulmologiju Interne klinike KB Dubrava (prof. dr. Neven Tudorić, dr. Višnja Živković), alergološka poliklinička djelatnost Internog odjela, OB Dubrovnik (dr. Margarita Vilović), KB Sestre milosrdnice, Odjel za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog i Stomatološkog fakulteta, Zagreb (pročelnica prof. dr. Jasenka Markeljević). Zavod za oralnu medicinu, Stomatološki fakultet u Zagrebu, (ranija predstojnica prof. dr. Ana Cekić Arambašin, sadašnja predstojnica doc. Vanja Vučićević Boras, te prof. dr. Marinka Mravak-Stipetić, prof. dr. sc. Ivan Alajbeg). Zavod za oralnu medicinu i paradentologiju Studija dentalne medicine Medicinskog fakulteta u Splitu (prof. dr. Dolores Biočina-Lukenda).

## EDUKACIJA IZ ALERGOLOGIJE I KLINIČKE IMUNOLOGIJE

Od osnutka poslijediplomskog studija iz alergologije i kliničke imunologije na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 1979. godine - prof. Željko Poljak organizator - obučavaju se generacije internista, pedijatarata i drugih specijalnosti. Na MF-u Sveučilišta u Zagrebu održavaju se poslijediplomski tečajevi I. i II kategorije stalnog medicinskog usavršavanja iz područja alergologije i kliničke imunologije i tiskaju priručnici. Priručnici obuhvaćaju bitne spoznaje o dijagnostici i liječenju pojedinih bolesti uzrokovanih poremećajem imunoloških mehanizama. Katedra za dermatovenerologiju MF-a Sveučilišta u Zagrebu posljednjih 10 godina tiskala je ove priručnike: Hitna stanja u alergologiji i kliničkoj imunologiju, Imunodermatologija I - Autoimunosne bolesti kože, Imunodermatologija II - Imunosni odgovori u koži.

U svim internističkim, pedijatrijskim, dermatološkim klinikama odvija se dodiplomska nastava iz alergologije i kliničke imunologije. U Internoj klinici KB Sveti Duh održava se već 16 godina elektivni predmet u dodiplomskoj nastavi pod naslovom

„Alergija i astma“, a već dvije godine i elektivni predmet „*Asthma and Allergy*“ za studente na engleskom jeziku (voditelj doc. dr. sc. Asja Stipić Marković). Posljednjih sedam godina održava se tečaj u organizaciji Medicinskog fakulteta u Zagrebu i Dječje bolnice Srebrnjak „Hitna stanja u alergologiji“ (voditelji dr. sc. M. Turkalj, prof. B. Čvorišćec), „Specifična imunoterapija“ (voditelji dr. sc. M. Turkalj, prof. N. Tudorić), Dodiplomsku nastavu na Medicinskom fakultetu u Zagrebu na engleskom jeziku (Medical Studies in English) u kolegiju „Basic of Pediatric Allergy“ vode dr. sc. Mirjana Turkalj i prof. dr. Adnan Čustović s *University Hospital of South Manchester, UK*). Također su održani tečajevi za trajno usavršavanje u organizaciji Hrvatske komore medicinskih biokemičara - priručnici „Laboratorijska dijagnostika alergijskih bolesti“ (prof. dr. sc. Slavica Dodig) i „Alergije - novosti u dijagnostici i terapiji“ (dr. sc. Renata Zrinski Topić), te „Astma“; S. Dodig, Ivana Čepelak: Medicinsko-biokemijske pretrage u pulmologiji; I. Čepelak, B. Štraus, S. Dodig, B. Labar: Medicinsko-biokemijske smjernice. U Internoj klinici KB Osijek održava se tečaj 1. kategorije „Suvremeni pristupi u dijagnostici i liječenju reumatskih bolesti“ (voditelj prof. dr. sc. Marija Glasnović). Odjel za kliničko-laboratorijsku dijagnostiku Dječje bolnice Srebrnjak uključen je u dodiplomsku (kolegij Imunokemija, voditelj prof. dr. sc. S. Dodig) (15) i poslijediplomsku nastavu (doktorski studij: Patobiokemija i dijagnostika alergijskih bolesti, voditelj prof. dr. sc. S. Dodig; specijalistički studij: Laboratorijska dijagnostika bolesti dišnog sustava - prof. dr. sc. Slavica Dodig i Laboratorijska dijagnostika atopija i alergija - dr. sc. Renata Zrinski Topić) na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Tiskaju se sveučilišni udžbenici: S. Dodig, Astma; S. Dodig, Ivana Čepelak: Medicinsko-biokemijske pretrage u pulmologiji; I. Čepelak, B. Štraus, S. Dodig, B. Labar: Medicinsko-biokemijske smjernice.

## NOVI UDŽBENIK IZ ALERGOLOGIJE I KLINIČKE IMUNOLOGIJE

God. 2010. god. tiskana je knjiga prof. dr. sc. Jasne Lipozenčić i suradnika „Alergijske i imunosne bolesti“ (18), udžbenik za poslijediplomsku nastavu doktorskog studija «Imunodermatologija». Nakon knjige akademika Dragana Dekarisa „Temeljna alergologija“, ovo je prvi udžbenik takve vrste u Hrvatskoj koji je okupio eksperte. U knjizi su obuhvaćene alergijske i imunosne bolesti brojnih organa. Sva poglavlja u ovome udžbeniku spoznaje o alergijskim i autoimunskim bolestima na najpristupačniji način približavaju zainteresiranim liječnicima. S obzirom

na dinamiku znanstvenih dostignuća na području molekularne medicine, imunologije, genetike i genomike, ovaj udžbenik je značajno djelo, ne samo iz područja imunodermatologije, već i alergologije i kliničke imunologije u Hrvatskoj.

## ISTRAŽIVANJA EPIDEMIOLOGIJE ALERGIJSKIH I IMUNOLOŠKIH BOLESTI U HRVATSKOJ

Prospektivna studija o učestalosti kroničnih bolesti u populaciji Hrvatske i zdravom starenju (uključujući astmu i kutanu reaktivnost na inhalacijske alergene) u četiri hrvatske regije (kontinentalne i obalne) provodila se na uzorku većem od 4000 ispitanika od 1971. do 1982. pod voditeljstvom prof. Milorada Mimice (19).

Velika prevalencija alergijskih bolesti, danas, bilježi se ne samo u razvijenim, nego i u zemljama u razvoju kao što je Hrvatska. Međunarodna studija ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) iz 1998. godine, prva je studija provedena standardiziranom metodologijom koja omogućava usporedbu rezultata između raznih regija svijeta. Na području Republike Hrvatske, od 2000. godine do danas, ispitivanje ISAAC-ovim protokolom, učinjeno je u Zagrebu (A. Stipić Marković i sur.) (20), Riječko-primorskoj županiji (S. Banac i sur.), Međimurskoj županiji (H. Munivrana i sur.), Brodsko-posavskoj županiji (N. Aberle i sur.) i Požeško-slavonskoj županiji (V. Drkulec i sur.). Tijekom 24 godine (1978.-2002.) prevalencija alergijskih bolesti dječje dobi pokazuje kontinuirani rast.

## ZAKLJUČAK

Alergologija i klinička imunologija je u Hrvatskoj kao suvremena interdisciplinarna grana medicine na zavidnoj razini sukladno europskoj tradiciji i konceptu EAACI-a. U praksi se primjenjuju novi dijagnostički i terapijski postupci čime se postižu bolji rezultati u liječenju bolesnika s alergijskim i imunskim bolestima i s novim postignućima. Završena je izrada programa specijalističkog usavršavanja iz alergologije i kliničke imunologije, te laboratorijske imunologije, pa se očekuje da će ove godine donošenjem novog pravilnika o specijalističkom usavršavanju obje struke dobiti zasebnu specijalizaciju za usavršavanje liječnika.

## LITERATURA

1. Sindik N. Alergologija u Dubrovniku, jučer, danas, sutra. Povodom 50. godišnjice kutanog testiranja u Dubrovniku. Liječničke novine 2009; 66:64-5.
2. Čvorišćec B, Dekaris I, Paleček I, ur. Standardizacija dijagnostičkih postupaka u alergologiji i kliničkoj imunologiji. Zagreb: ZLH, SAKI, 1983.
3. Sket-Janković N, Stipić-Marković A, Čvorišćec B, Tudjman Z, Paleček I, Petrović S. Estimation of allergenic activity *Dactylis glomerata* pollen extracts by inhibition RAST assay. *Period Biol* 1986; 88: 195-7.
4. Stipić Marković A, Sket-Janković N, Čvorišćec B. Standardization of *Ambrosia elatior* extract by quantitative skin-prick test and RAST inhibition. *Allergologia e Immunologia Clinica* 1987; 2: 135.
5. Dekaris D, Čulo F, ur. Klinička imunologija u nas. Zagreb: Izdanje JAZU i Naprijed, 1990
6. Paleček I, Čvorišćec B, Lipozenčić J. Historical overview. *Period Biol* 2008; 110 (suppl 1): 125-9.
7. Fatović-Ferenčić S. Početak i razvoj alergologije u Hrvatskoj od 1870 do 1970. Zagreb: Rad. HAZU Medicinske znanosti, 2008, str 35-51.
8. Knjiga sažetaka 1.kongresa hrvatskih alergologa i kliničkih imunologa, CIP zapis dostupan u računalnom katalogu Nacionalne i sveučilišne knjižnice u Zagrebu pod brojem 703492. ISBN 978-953-6201-15-0. Zagreb, 2009.
9. Treščec A., Kolevska T, Čvorišćec B, Stipić-Marković A, Tudjman Z, Dekaris D. Characterisation and partial purification of an Croatian national standard *Dermatophagoides pteronyssinus* allergen extract. *Allergy* 1993; 48: 454-9.
10. Andrić I, Batinić D, Čulo F i sur. Imunologija. VI. dopunjeno izdanje. Zagreb: 2010.
11. Čvorišćec B, Dekaris D, Sabioncello A, Tudjman Z, Sket-Janković N, Paleček I. Inhibition of leucocyte migration by grass pollen antigens in patients with pollen allergy. *Allergy* 1974; 74: 267-237.
12. Rabatić S, Dekaris D. Institute of immunology. *Period Biol* 2008; 110(suppl 1): 39-54.
13. Dekaris D: Temeljna alergologija. Zagreb: Školska knjiga, 1983, pretisak 1988.
14. Povijest Klinike za unutarnje bolesti KBC Rebro. Dostupno na URL adresi: [http://www.kbc-zagreb.hr/klinike\\_i\\_zavodi/klinika\\_za\\_unutarnje\\_bolesti](http://www.kbc-zagreb.hr/klinike_i_zavodi/klinika_za_unutarnje_bolesti). Datum pristupa informaciji 12.prosinca 2010..
15. Malenica B, Grubić Z, Batinić D. Clinical Hospital Center Zagreb. Department of Immunology. Department of Tissue Typing. *Period Biol* 2008; 100 (suppl.): 89-109.

16. Dodig S, Richter D, Benko B i sur. Cut-off values of total serum IgE between nonatopic and atopic children in North-West Croatia. Clin Chem Lab Med 2006; 44: 639-47.

17. Dodig S. Current laboratory diagnosis of allergy. Zagreb: Rad HAZU Medicinske znanosti, 2008, 117-128.

18. Lipozenčić J i sur. Alergijske i imunosne bolesti. Zagreb: Medicinska naklada, 2010.

19. Pavlović M, Šimić D, Čorović N, Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada, Zagreb. Skup po-

dataka o longitudinalnoj kliničko-epidemiološkoj studiji koja se provodi u Republici Hrvatskoj (1969.-1972.): Prospektivna studija o učestalosti kroničnih bolesti u populaciji Hrvatske i zdravom starenju. IMI, Bolnica Sv. Duh, Zagreb, voditelj: prof. dr. Milorad Mimica. HČJZ 2009; 5: broj 18.

20. Stipic-Markovic A, Čvorišćec B, Pevec B, Radulović-Pevec M. Increasing incidence of allergy in Croatia. Zagreb: RAD HAZU 499. Knjiga XXXII. Medicinske znanosti, 2008, str. 105-116.

## S U M M A R Y

### CHRONOLOGIC ANNOTATION ON THE DEVELOPMENT OF ALLERGOLOGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY IN CROATIA

B. ČVORIŠĆEC, J. LIPOZENČIĆ<sup>1</sup>, A. STIPIĆ MARKOVIĆ<sup>2</sup> and I. PALEČEK

*Šalata Polyclinic, <sup>1</sup>University Department of Dermatology and Venereology, Zagreb University Hospital Center, <sup>2</sup>University Department of Medicine, Sveti Duh University Hospital, Zagreb, Croatia*

This issue of Acta Medica Croatica is dedicated to historical development and role of allergology and clinical immunology in Croatia. Also listed are the names of experts who have historically marked allergology and contributed to its development. Understanding the origin of allergies as immune phenomena occurred in Croatia simultaneously to many other European countries. The origin and development of institutions established in the early 1920s constituted the backbone of a solid vertical line, crucial for the development of allergology and immunology in Croatia during the past century. Interest of allergology experts from various medical specialties has resulted in the establishment of Allergy Section at the Croatian Medical Association in 1952, now Croatian Society of Allergology and Clinical Immunology of the Croatian Medical Association. It turned out that the work of institutions and physicians, as well as cooperation with the Croatian Immunological Society and other scientific institutions during the second half of the 20<sup>th</sup> century provided solid foundation for contemporary research, design and development of allergy subspecialty centers and units at various medical institutions all over Croatia. Members of the Croatian Society of Allergology and Clinical Immunology have played an important role in educating new generations of physicians and in the organization of numerous research projects, symposia, congresses and seminars. Continuous, scientific and professional work has resulted in active Society membership in the European Academy of Clinical Immunology and Allergology.

**Key words:** history of medicine, Croatia, development of allergology and clinical immunology, 19<sup>th</sup> century, 20<sup>th</sup> century

## ATOPIJSKI DERMATITIS U DJECE I ODRASLIH

JASNA LIPOZENČIĆ, SUZANA LJUBOJEVIĆ i SANJA GREGURIĆ<sup>1</sup>

*Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za kožne i spolne bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i*

*<sup>1</sup>Specijalistička dermatovenerološka ordinacija dr. Sanja Gregurić, Zagreb, Hrvatska*

Atopijski dermatitis (AD) je kronično recidivirajuća upalna kožna bolest, obilježena svrbežom i tipičnom kliničkom slikom, ovisno o dobi bolesnika s AD. Često je udružen s drugim atopijskim bolestima kao što su astma ili alergijski rinitis, a posljedica je kompleksne etiologije i patogeneze. Pojavljuje se češće u osoba s genskom predispozicijom za atopijske bolesti. Očitovanje intenziteta i opsega kožnih promjena (*Scoring of Atopic Dermatitis - SCORAD Index*) bitno se razlikuje u bolesnika s AD, ovisno o tome radi li se o akutnoj ili kroničnoj fazi bolesti, što se odnosi i na odstupanja u laboratorijskim parametrima, posebice imunskim. U budućnosti će biti potrebno donijeti konsenzus o novim kriterijima za definiranje AD-a kao što su ih prije 21 godina donijeli Hanifin i Rajka. Potrebna je učinkovita i sigurna terapija, te kontrola rane faze AD kao i održavanje remisije AD. Novi terapijski izbor u liječenju AD-a umnogome poboljšava kvalitetu života bolesnika s AD. Kako je prevalencija te bolesti u stalnom porastu, naglašavamo u radu važnost prevencije, spječavanje recidiva, pravodobnoga prepoznavanja bolesti, te optimalnog liječenja bolesnika prema stadiju AD.

**Ključne riječi:** atopijski egzem/dermatitis sindrom, endogeni egzem

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Jasna Lipozenčić, dr. med.  
Klinički bolnički centar Zagreb  
Klinika za kožne i spolne bolesti,  
Šalata 4  
10000 Zagreb, Hrvatska  
Tel.: 2368 915; faks: 2379 911  
E-pošta: jasna.lipozencic@zg.htnet.hr

### UVOD

Atopijski dermatitis (AD) (atopic eczema, neurodermitis, endogeni egzem, pruridermatitis allergica chronica constitutionalis Kogoj) kronična je recidivirajuća upalna kožna bolest opisana posebice u bolesnika s atopijskom konstitucijom već prije 100 godina. AD je bolest s visokom prevalencijom (2-5% u populaciji), a najčešće se pojavljuje u djece (10-20%) (1-3). Učestalost AD-a u svijetu je različita i u stalnom je porastu. Razlikujemo »intrinzični« tip AD (nealergijski oblik) bez udruženosti s ostalim atopijskim bolestima i alergijski (»ekstrinzični« tip) atopijski egzem/dermatitis sindrom (AEDS) udružen s IgE na temelju genskih čimbenika i/ili čimbenika okoliša. Rizik od atopijskog razvoja znatno je niži u djece s nealergijskim tipom AEDS (3-6).

Posljednjeg se desetljeća bilježi povećanje broja oboljelih od AD-a u Europi, te se procjenjuje da

prevalencija iznosi 20% u djece i 1-3% odraslih (7). U 80% pacijenata bolest započne prije navršene prve godine života, a tek u oko 2% nakon 20. godine života. Istraživanje prevalencije AD u Hrvatskoj prema Međunarodnoj studiji o astmi i alergiji u djece (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood - ISAAC*) pokazuje po županijama u djece u dobi 6-7 godina, prevalenciju od 5,4% - 5,7% - 7,1%, a u dobi 10-14 godina prevalencija je 4,3% - 7,8% - 5,3% - 10% - 8,2% (8). Tijek bolesti obilježen je egzacerbacijama i remisijama koje se ne mogu etiološki uvijek objasniti. Češće se pojavljuje u urbanim sredinama. Procjenjuje se da kompletna remisija nastupa u oko 1/3 oboljelih nakon druge godine života te u daljnje 1/3 nakon pete godine života. Međutim, brojni su i pacijenti s infantilnim AD-om, kao i juvenilnim AD-om koji imaju tegobe i u odrasloj dobi. Oko 40% djece s AD-om dobiju bronhalnu astmu u kasnijoj dobi (3-12). Atopija je stanje uvjetovano multiplim defektima gena (5). U



bolesnika s AD-om koji boluju od astme nađen je defekt na Th2 citokinskim genima na kromosomu 5q31-33, u regiji na kojoj se nalazi  $\beta$ -2-adrenergični gen. U bolesnika s AD-om nasljeđuje se abnormalnost za imunološki odgovor i kandidatski geni vezani su najčešće u regiji 11q13; 3q21; 1q21; 17q25 i 20 p (11). Dokazano je 30 gena odgovornih za izražajnost AD-a. Genski je određena i aktivacija serinske proteaze koja mijenja pH kože od 5,0 prema 5,5. To uzrokuje i transepidermalni gubitak vode i smanjenje vlažnosti kože s oštećenjem kožne barijere (13, 14). Patogeneza AD-a još nije u potpunosti razjašnjena. Patofiziološki koncept AD-a temelji se na međudjelovanju genske predispozicije i čimbenika okoliša (13): suha i osjetljiva koža (cutaneous atopy); metabolički faktori (deficit  $\gamma$ -linolenske kiseline); stanična deficijencija; humoralni imunosni faktori; hiperprodukcija IgE; disregulacija autonomnog živčanog sustava; psihosomatske interakcije; provokativni faktori (kontaktni alergeni, iritansi, inhalacijski i nutritivni alergeni, mikrobn faktori, stres, klimatski i zemljopisni utjecaji, tjelesna konstitucija, sekundarne infekcije) (13-17).

Atopijska se konstitucija češće nasljeđuje preko majke. AD je često udružen s imunodeficijencijom (selektivni IgA i IgM). Hiperimunoglobulinemija E je značajka atopijskih bolesti, ali AD je i posljedica imunosnog odgovora tipa IV. (16, 18-20).

U bolesnika s AD-om postoji poremećaj epidermalne zaštite, posebice sinteze otpuštanja epidermalnih lipida (ceramida), metabolizma masnih kiselina: snižene su gamalinolenska (GLA) i digamalinolenska kiselina (DGLA). Uloga inhalacijskih alergena u AD je bitna (13). Inhalacijski alergeni mogu potaknuti stanični odgovor u atopijskoj koži, gdje dominiraju Th2 stanice. U bolesnika s AD-om nađe se snižena sekrecija  $\gamma$ -interferona (INF-  $\gamma$ ) iz aktiviranih limfocita i povišena sekrecija interleukina 4 (IL-4) (16).

U atopijskoj je koži dokazana povišena razina IgE, eozinofilija, aktivirani makrofagi s povišenim izlučivanjem prostaglandina E2 (PG E2), interleukina 10 (IL-10), IL-4 i IL-5 (od stanica Th2), snižena je sekrecija IFN- $\gamma$  (od Th1) i povišeno spontano otpuštanje histamina iz bazofila. Histamin je jedan od glavnih uzroka svrbeža u AD-a. Otpuštanje histamina u atopijskoj koži potiču i proteaze, kinini, prostaglandini, neuropeptidi, acetilkolin, citokini i opiodi. Uočena je korelacija povišenog eozinofilnog kationskog proteina (ECP), topljivog E-selektina uz eozinofiliju (16, 18, 19).

## ULOGA „OKIDAČA“ (TRIGGER-A) U POJAVNOSTI I POGORŠANJU AD-A

Svrbež je konstantan u upalnim promjenama AD, a pojačava ga, osim brojnih alergena, stres u narušenoj kvaliteti života bolesnika. Alergeni su tvari koje izazivaju alergijske reakcije, a po građi su proteini, polisaharidi i hapteni (niskomolekularne tvari). U organizam dolaze inhalacijom, hranom, ubodima kukaca ili kontaktom. Ne samo alergeni nego gljive, bakterije i virusi (uključujući virus herpesa simpleks, vakcinije, bradavica, moluska i papilomavirusi) mogu uzrokovati pogoršanje kožnih promjena AD. *Trichophyton rubrum* infekcija je česta u AD bolesnika, kao i infekcija s *Malassezia furfur* i *Staphylococcus aureus* (u 90% AD-a kožnih lezija).

*S. aureus* izlučuje više toksina (enterotoksin A i B, *toxic shock syndrome toxin 1*), poznatih kao superantigeni koji aktiviraju stanice T i makrofage (18, 20). U AD stafilokokni superantigeni koji se luče na površini kože, prodiru u upaljenu kožu i stimuliraju epidermalne makrofage ili Langerhansove stanice (Ls) na lučenje IL-1, TNF i IL-12 (20). Lokalna produkcija IL-1 i TNF potiče izražajnost E-selektina na vaskularni endotel i omogućuje početni ulazak limfocita s biljezima specifičnima za kožne limfocite (*Cutaneous Lymphocytic Antigen - CLA*). Lokalna produkcija IL-12 može povećati izražajnost CLA na aktiviranim limfocitima od antigena ili superantigena čime je povećana učinkovitost recirkulacije stanica T u koži (21).

U djece s AD-om značajno je veći proliferativni odgovor na *S. aureus* i enterotoksin B, kao i na smanjeno stvaranje IFN-  $\gamma$ , te povećanu produkciju IL-4 (20, 21).

Dobro kontrolirane studije pokazale su da alergeni iz hrane mogu dovesti do egzacerbacije kožnih promjena u nekih bolesnika s AD, posebice u dječjoj dobi. Česti alergeni u djece jesu bjelance jajeta, kravlje mlijeko, kikiriki, soja i brašno. Termin sindrom kontaktne urtikarije (*contact urticaria syndrome - CUS*) uveden je godine 1975., a označuje pojavu urtika i eritema nakon kontakta s tvari iz hrane kroz intaktnu kožu. Značajna je uloga CUS-a prisutnošću IgE-a na hranu u bolesnika s AD-om (22). Stoga je u dijagnostici tog sindroma razvijen tzv. *skin application food test* (SAFT) (22). Taj se test pokazao prikladnim u dijagnostici preosjetljivosti na hranu u male djece s AD-om. Međutim, nakon četvrte godine života njegova se osjetljivost smanjuje.

## ULOGA POREMEĆAJA U ZAŠTITNOJ BARIJERI

Suha je koža glavni klinički znak AD-a s povećanim gubitkom vodenog sadržaja (*Transepidermal Water Lost* – TEWL) i abnormalne izražajnosti sfingomijelin deacilaze koja hidrolizira sfingomijelin u sfingosilfosforilkolin, a ne u ceramid, te se redukcijom ceramida pogoršava zaštitna funkcija rožnatoga sloja (20, 23, 24). Suha koža omogućuje prodor alergena, iritansa i patogenih mikroorganizama i nastanak upale. Deficit filagrina dovodi do ihtioziformnih promjena i ljuškavanja kože sličnih vulgarnoj ihtiozi (24). Zbog defekta u metabolizmu filagrina dolazi do ljuškavanja kože i retencije te agregacije keratohijalinskih granula unutar rožnatog sloja. Smatra se da je defekt u pretvorbi profilagrina u filagrin također razlog ljuškavanja u patogenezi AD (20). Promjene u diferencijaciji keratinocita i poremećaju evaporacije kože uzrokuju suhu kožu u bolesnika s AD-om (23, 24). AD bitno utječe na kvalitetu života djece i adolescenata (25).

## KLINIČKA SLIKA U DJECE

Klinička se slika bitno razlikuje u dojenčadi, starije djece te u odraslih bolesnika. Kožne promjene mogu biti akutne i kronične. U dojenačkoj dobi (3-6 mjeseci života) karakteristične promjene u akutnoj fazi su eritematozna koža s papulama i vezikulama, a kronične se promjene sastoje od simetričnih, suhih, eritematoznih, ljuškavih plakova s plosnatim papulama na licu, najčešće na obrazima, čelu, uz pošteđenu perioralnu regiju (sl. 1). Promjene se šire na vlasište, gornji dio trupa, ekstenzorne strane gornjih i donjih udova, te dorzume šaka i stopala. Pelenska regija najčešće je pošteđena, ali ovdje se može razviti kontaktni iritativni dermatitis. U dugotrajnom AD mogu postojati akutne i kronične promjene.



Sl. 1. Atopijski dermatitis u djeteta

Tijekom druge i treće godine života klinička se slika mijenja te se razvijaju karakteristične papule i plakovi smješteni ponajprije na pregibima velikih zglobova, osobito na vratu („*head and neck dermatitis*“ uzrokovan s *M. furfur*), laktovima, zapešćima, koljenima i gležanjanskim zglobovima. Bolest može proći s drugom ili trećom godinom života, ali su moguće i druge atopijske bolesti i recidivi. Koža cijelog tijela je suha (kseroza). U dobi od 8 do 10 mjeseci života promjene se pojavljuju na ekstenzornim dijelovima ruku i nogu (sl. 2). Nakon prve godine života pojavljuju se numularne promjene koje su posljedica sekundarnih infekcija (češće zlatnim stafilokokom). U kasnijem djetinjstvu (12-15 godina života) i adolescenciji (nakon 15. godine života) perzistiraju kronične promjene u pregibima velikih zglobova uz promjene na vjeđama i periorbitalnim dijelovima, na šakama i stopalima, gdje se često vide pustule. U bilo kojoj fazi izgled tih egzemskih promjena može biti promijenjen zbog svrbeža, odnosno grebanja. Tada se vide ekzorijacije i lihenifikacija te nastanak hiperpigmentacija i hipopigmentacija. Predilekcijska mjesta su pregibi velikih zglobova, lice, vrat, leđa, dorzumi šaka i stopala, prsti ruku i nogu (sl. 3). 26.



Sl. 2. Atopijski dermatitis



Sl. 3. Atopijski dermatitis u kasnijem djetinjstvu

### KLINIČKA SLIKA AD U ODRASLIH

Znakovita je za AD lihenifikacija (pepeljasto siva žarišta s plosnatim papulama), zadebljana područja u fleksurama, na vratu, na vjeđama, te kronični edem lica. Bolest ima kronični, odnosno kronično-recidivirajući tijek te se smjenjuju razdoblja regresije i egzacerbacije promjena na koži uz svrbež. U nekih je pacijenata prisutan sezonski karakter bolesti s egzacerbacijama najčešće u proljeće i jesen. Dugotrajan AD može dovesti do znatne psihičke traume.

Akutne su lezije karakterizirane intenzivnim svrbežom, s papulama na eritematoznoj koži, praćene ekskoriacijama, erozijama te seroznim eksudatom. Subakutne se lezije očituju kao eritematozne, ekskoriirane ljuskave papule, a kronične se promjene sastoje od zadebljanja kože s naglašenim kožnim crtežom (lihenifikacija) i plosnatim papulama (sl. 4). U pacijenata s AD su često prisutne sve tri faze kožnih promjena. Česte su komplikacije: 1. bakterijske infekcije (stafilokokne, streptokokne); 2. gljivične infekcije (trihofitija, infekcija s *M. furfur*, kandidijaza); 3. virusne infekcije (bradavice, *mollusca contagiosa*, *eczema herpeticum Kaposi*); 4. kontakti alergijski dermatitis na predilekcijskim mjestima nastao zbog kontaktne senzibilizacije na alergene: smjese mirisa, parabene (podloga u lokalnim pripravcima), nikal, sastojke plastike, gume i drugo. Intenzivan svrbež osnovna je značajka AD-a. Osim toga, sam svrbež, odnosno češanje, važan je čimbenik u nastanku tipičnih egzemskih promjena u tih bolesnika. Utvrđeno je da je u pacijenata s AD-om snižen prag za svrbež. Grebanje dovodi do kolonizacije i infekcije bakterijama *Staphylococcus aureus* što pridonosi težini bolesti. Kraste boje meda, obilno vlaženje, folikulitis i piodermatske promjene pogoršavaju kliničku sliku.

Kao kriterij kliničke slike i uspjeha terapije najčešće se rabi Indeks *Severity Scoring of Atopic Dermatitis* (SCORAD) (9,18,20,27).



Sl. 4. Zadebljanja kože s lihenifikacijom u bolesnika s AD-om

### DIJAGNOZA

Dijagnoza se postavlja na temelju pozitivne anamneze o atopijskim bolestima u obitelji i rane pojavnosti u bolesnika, kliničke slike primjenom kriterija koje su zadali Hanifin i Rajka godine 1980. (tri kriterija iz skupine manjih ("minor") i tri iz glavnih kriterija ("major") (tablica 1) (10,18).

U djece dijagnostički kriterij je uz pozitivnu obiteljsku anamnezu, klinička slika, eozinofilija u perifernoj krvi, pozitivan kožni ubodni test na inhalacijske i/ili nutritivne alergene (SPT, engl. *skin prick test*) pozitivan; epikutani, *patch test* (kontakti alergeni) i pozitivan atopijski *patch test* (*Atopy patch test*) s alergenima iz SPT testa koji se primjenjuje ako je rezultat na alergen specifičnog IgE-a negativan, a povišena je razina ukupnih i specifičnih IgE protutijela (8). Astmu razvije 70% djece s teškim AD-om u usporedbi sa 30% djece s umjereno teškim AD (8,26). Alergija na hranu je česta u djece i može biti izražena kao gastrointestinalni ili respiracijski poremećaj ili urtikarija, angioedem, perioralni edem i edem ruku koji mogu potaknuti egzacerbaciju AD-a (8, 22). Stres utječe na imunost sustav (povećanje broja eozinofila, T-limfocitnih subpopulacija i NK stanica). U 60% djece s intenzivnim svrbežom postoji poremećaj spavanja (8).

Tablica 1.  
Kriteriji za dijagnozu atopijskog dermatitisa po  
Hanifinu i Rajki (10)

I. Osnovni kriteriji (moraju biti prisutna tri ili više)
Tipične kožne promjene i njihova distribucija
– lichenifikacija pregiba ili pojačan kožni crtež u odraslih
– zahvaćenost lica i ekstenzornih površina u dojenčadi i male djece
Kronični ili kronično recidivirajući tijek dermatitisa
Pozitivna osobna ili obiteljska anamneza za atopijske bolesti (astma, alergijski rinitis ili AD)
II. Sporedni kriteriji (moraju biti prisutna tri ili više)
Suhoća kože
Ihtioza (pojačana izbrazdanost dlanova), pilarna keratoza
Rana (tip I) reaktivnost u kožnim testovima
Povišen IgE u serumu
Početak u ranoj životnoj dobi
Sklonost kožnim infekcijama (osobito <i>Staph. aureus</i> i virus <i>Herpes simplex hominis</i> ; oslabljena celularna imunost)
Sklonost nespecifičnom dermatitisu šaka i stopala
Egzem bradavica dojki
Heilitis
Recidivirajući konjunktivitis
Dennie-Morganova infraorbitalna brazda
Keratokonus
Katarakta
Zatamnjenja orbita
Bljedoća lica/eritem lica
Pityriasis alba
Nabori prednjega dijela vrata
Svrbež pri znojenju
Nepodnošenje vune i lipidnih otapala
Naglašenost perifolikularnih areala
Preosjetljivost na hranu
Tijek ovisan o okolišnim ili emocionalnim čimbenicima
Blijedi dermografizam

Kvaliteta života predškolske djece i školske djece s AD-om je smanjena, kao i njihovim obiteljima kojima je također poremećen san i spavaju prosječno dva sata manje nego roditelji zdrave djece (8, 27, 28).

koza, dermatitis herpetiformis, medikamentni osip; atopiformni dermatitis (*atopic dermatitis like dermatitis*) udružen s imunodeficientnim sindromom, hiperlinearnost dlanova (18).

## DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Brojne dermatoze mogu podsjećati na AD, ovisno o dobi bolesnika - u dojenčadi: seboreični dermatitis, kandidijaza, pelenski osip; u djece i odraslih: keratosis pilaris, kseroza, kontaktni dermatitis (alergijski i nealergijski), seboreični dermatitis, ihtioza, heilitis, skabijes, *lichen simplex chronicus*, generalizirana mi-

## LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Izbor laboratorijskih testova temelji se na anamnestičkim podacima i podacima pri fizikalnim pregledu (tablica 2.) (27). Testiranje se provodi zbog potrebe dokaza alergena (npr. krzna, kemijska sredstva, aeroalergeni i dr.).

Tablica 2.

Dijagnoza u AD (27)

<b>Anamneza</b> Povezanost s ekspozicijom u okolišu
<b>Fizikalne pretrage</b> Pregled i medicinska dokumentacija
<b>Laboratorijsko testiranje</b> Imunološki čimbenici: IgE, APS, T0-Ic, Th1-Ic, Th2, Tc-Ic i B-Ic, Ma, Ba, Eo, Ntr Mo, makrofagi, NK i endotelne stanice
<b>Kožni testovi in vivo</b> Prick, skarifikacijski, intradermalni, epikutani (patch), atopy patch test
<b>Testovi in vitro</b> RAST ili ELISA za IgE protutijela, IgG, IgA, IgM protutijela Određivanje imunoglobulina (radioimunotest, imunoelektroforeza, nefelometrija) Određivanje limfocita T i B (površinski antigeni i površinski receptori), antigeni (imunofluorescijom), receptori Test određivanja biljega limfocita T i B (protočna citometrija) Određivanje Th1-Ic i Th2-Ic u perifernoj krvi Funkcijski testovi (Th1-Ic i Th2-Ic, NIF, NAF test aktivnosti citotoksičnih T-Ic (CTL i NK))

Legenda: lc - limfocit; Ma - mastocit; Ba - bazofil; APS - antigen predočna stanica; Eo - eozinofil; Ntr - neutrofil; Mo - monocit; NK - prirodno ubilačke stanice; CTL - citotoksični limfocit

Testovi in vitro

Testovi za dokazivanje IgE protutijela:

- radioimunološki testovi za ukupni IgE (RIST), za specifični IgE (RAST);
- enzimski ELISA test za dokaz IgE;
- testovi za dokazivanje IgG protutijela: RAST i ELISA;
- testovi za određivanje limfocita-imunofenotipizacija;
- testovi za određivanje imunoglobulina (IgA, IgM, IgG, IgE): imunoelektroforeza je bitna u dijagnostici AD-a, jer se smanjene koncentracije mogu naći u imunodeficientnim stanjima.

Testovi in vivo

Za dokaz humoralnih mehanizama primjenjuju se *prick* test ili metoda ubodom – mikrokutani test; *scratch* (skarifikacijski test), metoda ogrebotinom; intradermalni test (alergen se aplicira u dermis) – provodi se rjeđe i to nakon negativnih i dvojbjenih kožnih odgovora s prethodnim testovima. Za celularni imunološki odgovor koristi se *patch* ili epikutani test (alergen se okludira na koži tijekom 48 sati) – služi za utvrđivanje alergijske reakcije kasnoga tipa (tip IV) i atopijski *patch* test na inhalacijske i nu-

tritivne alergene koristan je u djece s AD-om.

Histopatološka i imunopatološka slika kože koristan je kriterij u korelaciji i interpretaciji kronične i akutne faze AD-a, posebice u razgraničenju od alergijskog dermatitisa, te dokaza Th2 citokina, odnosno jednostavnih klonova limfocita u lezijama AD koji izražavaju CLA antigene (6, 11). Izražen je epidermalni intercelularni edem (spongioza). U kroničnim promjenama vidi se akantozu epidermisa s elongacijom papila, parakeratozom, povećanim brojem Langerhansovih stanica i upalnim dendritičkim stanicama u epidermisu te makrofagima u dermisu gdje su i eozinofili (6).

Određivanje fizikalnog statusa kože važan je kriterij uspješnosti terapije pa se savjetuje učiniti: mjerenje pH kože; test evaporacije kože (engl. *Trans Epidermal Water Loss* - TEWL) i korneometriju (mjerenje rožnatog sloja kože).

LIJEČENJE AD BOLESNIKA

Temelji se na njezi kože, smanjenju simptoma, hidrataciji kože, sprječavanju upale i recidiva te modificiranju tijeka bolesti. U refraktornih slučajeva sustavna immunosupresivna terapija je neophodna. Bitne su opće temeljne mjere prevencije i postupak isključenja čimbenika koji su prepoznati kao mogući razlozi egzacerbacija bolesti. To podrazumijeva izbjegavanje dodira kože s vunom, sintetikom te namirnicama koje mogu izazvati iritaciju kao što su citrično voće ili rajčica, koji su APT testom dokazani kao alergeni. Potrebno je izbjegavati negativne ekološke uvjete života. Savjetuje se ne boraviti u zadržanim prostorijama, izbjegavati izloženost kućnoj prašini, perju i dlakama životinja. Izlaganje vrućini pojačava znojenje i svrbež, a suhi zrak isušuje kožu. Boravak u planinama iznad 1 500 m nadmorske visine je koristan. Klimatoterapija - boravak na moru, kupanje u morskoj vodi i izlaganje kože suncu (do 11 sati i poslije 16 sati) najčešće ima povoljan učinak u bolesnika s AD-om. Potrebna je, međutim, zaštita kože koja podrazumijeva izbjegavanje boravka na suncu u vrijeme kad je ono najjače (između 11 i 17 sati) te primjena zaštitne odjeće i preparata za zaštitu kože od sunca. Nužna je svakodnevna odgovarajuća njega kože. Ona uključuje održavanje higijene s neutralnim pripravcima. Nakon oko 10 minuta uljnih kupki u toploj vodi (ne u vrućoj vodi), u roku od tri minute (pravilo tri minute), nužno je po cijeloj koži nanijeti ovlaživač (emolijent) za njegu kože. U suprotnom će kupanje dovesti do isušivanja kože, a ne do poželjne hidratacije (18, 27). Na upalna mjesta treba nanijeti kortikosteroidni pripravak.

### Protuupalno liječenje

Važnost je kupanja i u tome što je penetracija kortikosteroida u hidriranu kožu nakon kupanja najbolja. Primjena uljnih kupki i potom »neutralnih preparata« za zamašćivanje i vlaženje kože (kreme, masti i emulzije), nužna je u većine bolesnika s AD-om i po nekoliko puta na dan. Što je stupanj suhoće kože veći navedene je preparate uputno češće primjenjivati. Primjenjuju se preparati s dodatkom ureje, omega-masnih kiselina, lipida, cinka i bakra. Lokalno liječenje AD-a s kortikosteroidima provodi se prema stadiju bolesti: u akutnom stadiju kratkotrajno (7-10 dana u djece; 21 dan u odraslih) kortikosteroidni topici uz indiferentne kreme, baze (hidrofilne kreme – emulzije i komprese ulja/voda). U subakutnom stadiju primjenjuju se blage antiflogističke kreme i meke paste, a u kroničnom stadiju masti tipa voda/ulja, te preparati s katranom. Za hiperkeratoze/ragade rabe se keratolitici i rehidrirajuće masti (salicilna kiselina, ureja), okluzivnom tehnikom od 4 do 12 sati. Za vlažne, macerirane lezije primjenjuju se komprese od vodeno-alkoholnih otopina, meke cinkove paste ili cinkovo ulje, a za sve stadije preporučuju se uljne kupke te povremena uporaba kortikosteroidnih pripravaka ili lokalnih imunomodulatora do maksimalno 3 tjedna u kuri. Lokalni kortikosteroidni (KS) pripravci još su uvijek najznačajnije sredstvo u liječenju bolesnika s AD-om, djeluju protuupalno i ublažuju svrbež. Lokalni doksepin, lokalni anestetici, antagonisti kanabinoidnih receptora su učinkoviti. Kapsaicin – 0,025%-tna krema – djeluje na oslobađanje supstancije P i pogodna je kao antipruritik u liječenju AD-a. Lokalni imunomodulatori – takrolimus i pimekrolimus su posebice korisni za promjene na licu i intertriginoznim mjestima, posebice u djece.

Simptomatsko liječenje atopijskog dermatitisa provodi se različitim preparatima (18, 27). Rabe se: 1. antihistaminici (antagonisti  $H_1$ -receptora sa sedativnim i nesedativnim učinkom): hidroksizin – Atarax; cetirizin – Zyrtec; loratadin – Claritine; desloratadin – Aeries; difenhidramin – Dimidril. Ipak, antihistaminici nisu lijekovi prve linije liječenja bolesnika s AD-om. Učinkoviti su 2. triciklički anti-depresivi – visoko potentni  $H1$ -antagonisti doksepin (Sinequan®), amitriptilin (Elavil®).

### Imunosupresivno i imunomodulacijsko liječenje

1. sistemski kortikosteroidi – kratkotrajno samo u akutnoj fazi recidiva;  
2. fototerapija i fotokemoterapija: UVA, UVA-UVB; 308 excimer laser, širokospektralni UVB (280-315 nm) ili uskospektralni UVB (311-313 nm) ili UVA1 (340-400 nm) su učinkoviti. Fotokemoterapija -

PUVA (meladinin tablete + obasjavanje s UVA) nije metoda liječenja prvog izbora;

3. ciklosporin A – selektivni inhibitor sinteze interleukina 2 za rezistentne slučajeve (5 mg/kg/dan tijekom 8 tjedana) učinkovit je u egzacerbaciji AD-a u djece i odraslih (300 mg/dan/2 tjedna, 150 mg/dan → 8 tjedana. Ciklosporin i UV liječenje mogu se primijeniti istodobno. Pri neuspjehu s ciklosporinom treba ordinirati;

4. Azathioprine 100 mg/dan ili Mycophenolate Mophetil (MMF) za odrasle 2 g/dan ili Methotrexate (Mtx) 15-20 mg tjedno u odraslih bolesnika;

5. antagonisti leukotrijena (montelukast, zafirlukast) učinkoviti su u AD bolesnika s astmom i alergijskim rinitisom; Inhibitori leukotriena zafirlukast (Accolate) i montelukast (Singulair) također su korisni u liječenju AD-a (18).

6. biološki pripravci su korisni kod teških oblika atopijskog dermatitisa (27, 29, 30). Inhibitori TNF-a za blokadu produkcije upalnih stanica (CLA inhibitori) su alefacept (5 mg/kg iv.) i efalizumab (0,7 mg/kg, potom 1 mg/kg s. c. jedanput tjedno); imunomodulatori nastali biološkim inženjerstvom u fazi su kliničkih ispitivanja. Blokirajuće IgE protutijelo, omalizumab (Xolair) (450 mg s. c. svaka dva tjedna) uspješno je u liječenju AD-a u bolesnika s visokom razinom IgE i astmom (uz inhalacijske glukokortikoide), jer koči lučenje protupalnih citokina (24). U odraslih bolesnika s rezistentnim oblicima AD-a indiciran je Rituksimab (anti-CD20 protutijelo) 1 000 mg iv. svaka dva tjedna, utječe na redukciju stanica T i B kao i IL-5 i izražajnost IL-13, rabi se kod rezistentnih oblika AD-a; leflunomid sprječava migraciju eozinofila; mepolizumab je monoklonsko protutijelo protiv IL-5, specifično anti-Th2 interleukinsko protutijelo;

7. intravenski imunoglobulini (2 g/kg mjesečno);

8. učinkovitost imunoterapije s aeroalergenima još se istražuje (18, 27, 29);

9. inhibitori fosfodiesteraze i  $\gamma$ -interferon lijekovi su za generalizirane teške oblike AD-a;

10. izvantjelesna fotofereza (jedan ciklus svaka 2 tjedna; ukupno 12) je korisna za teške oblike AD;

### Ostale mogućnosti liječenja

Antihistaminici, antagonisti  $H_1$ -receptora poglavito oni sedativnoga djelovanja (difenhidramin), često se propisuju bolesnicima s AD-om. Učinkovitost im je promjenljiva. Ti su lijekovi učinkoviti u kontroli reakcija nastalih zbog degranulacije mastocita, ali ne i limfocitima T u upalnim procesima kao što je AD. Dugotrajna primjena antihistaminika (cetirizin i natrijev kromoglikat u kombinaciji imaju mnogo bolji učinak u djece), ali u bolesnika s AD-om poka-

zala se, međutim, ipak učinkovito. Za prevenciju komplikacija s virusom indiciran je acyclovir (Zovirax®). Raspoložive mogućnosti liječenja navodimo u tablici 3 (30).

Tablica 3.

*Terapijske mogućnosti liječenja atopijskog dermatitisa (30).*

**Medikamentno**

- Lokalno temeljno liječenje
- Lokalni kortikosteroidi
- Lokalni antagonisti kalcineurina
- Antipruritički lijekovi (Polidocanol - Thesit)
- Katranski preparati
- Antimikrobno i antiseptičko liječenje
- Antihistaminika (primjena je dvojbena)
- Stabilizatori mastocita (kromoglikolna kiselina) i ketotifen
- Specifična imunoterapija
- Oralni glukokortikoidi (odrasli; djeca rijetko i primjene samo do 8 dana)
- Ciklosporin (>5 mg/kg)
- Azatioprin
- Mikofenolat mofetil (2 g/d/1-6 mj)
- Metotreksat
- Interferoni (IFN- $\alpha/\gamma$ )
- Anti IgE (Omalizumab) 300 mg/2 tjedna/3-4 mj
- Laktobacili (BB-12/GG)
- Fototerapija (širokospektralna UVB, uskospektralna UVB, UVA (320-400 nm); UVA1, PUVA, BALNEO-PUVA)

Preventivne mjere u djece: isključivo dojenje do 6 mjeseci, a nakon toga uvođenje krute hrane i psihoterapija, neophodni su u bolesnika s AD (8, 18). Refraktorni oblik bolesti zahtijeva uz fototerapiju potentne kortikosteroide lokalno, ciklosporin, metotreksat, peroralni kortikosteroid, azatioprin i psihoterapiju.

Infekcije kože bakterijom *Staphylococcus aureus* česte su u bolesnika s AD-om, a očituju se pojavom vlaženja kožnih promjena, pustula i krusta. Zbog toga je nerijetko opravdana peroralna antibiotska terapija, najčešće cefalosporinskim preparatima. U slučaju lokaliziranih piodermijskih promjena primjenjuju se lokalni antibiotici, najčešće mupirocin. Za eliminaciju kvasca *Malassezia furfur* učinkovita je primjena ketokonazol šampona ili mikonazola samih ili u kombinaciji s hidrokortizonom. U liječenju AD-a indicirani su za rezistentne oblike sistemni imunosupresivi kao što su metotreksat, azatioprin (1-3 mg/kg), mikofenolat-mofetil te ciklosporin A. Talidomid (25-200 mg/dan) učinkovit je za rezistentne slučajeve čak i u djece s AD-om.

Učinkoviti su novi derivati makrolida za lokalnu primjenu: takrolimus (Protopic 0,1 i 0,03%) te pi-

mekrolimus (Elidel® ung.), koji imaju imunomodulatorni učinak. Osnovna je prednost u usporedbi s kortikosteroidima u tome što ne izazivaju atrofiju kože i teleangiektazije jer ne djeluju na sintezu kolagena. Posebice su korisni za promjene na licu i u intertriginoznim područjima. Radi prevencije progresije bolesti treba ih primijeniti pri najmanjim znakovima recidiva.

U bolesnika u kojih se dokaže preosjetljivost na neki nutritivni alergen savjetuje se odgovarajuća dijeta. Pri propisivanju dijeta, u dječjoj dobi, potrebno je voditi računa o tome da neracionalna dijetna prehrana može dovesti do malnutricije te da već minimalni prehrambeni deficit može uzrokovati promjene u imunom odgovoru.

Potrebno je naglasiti da se preosjetljivost na nutritivne alergene uglavnom dijagnosticira u djece dok u starijih bolesnika značajniju ulogu zauzima preosjetljivost na inhalacijske alergene te razvoj kontaktnoga alergijskog dermatitisa. Inhibitori leukotriena zafirlukast (Accolate) i montelukast (Singulair) također su korisni u liječenju AD-a (18).

Komplementarna i alternativna medicina može biti učinkovita, ali nema dovoljno znanstveno potvrđenih rezultata. Psihosomatska savjetovanja su korisna kao i edukacijski programi s radionicama za medicinske sestre koje provode liječenje kako za roditelje, tako i za same bolesnike.

*Tegobe zbog kojih se bolesnik s AD-om javlja na pregled dermatovenerologu ili alergologu*

- teži i stalni prisutni kožni simptomi
- rezistentna bolest na dosadašnje liječenje
- eritrodermija ili izrazito ljuštenje kože
- stanje koje zahtijeva sistemnu terapiju ili hospitalno liječenje
- potreba utvrđivanja alergena ili „okidača“
- potreba edukacije zbog liječenja
- pridruženost astme i rinitisa
- snižena kvaliteta života
- komplikacije bolesti
- nedefinirana i nejasna dijagnoza

## ZAKLJUČAK

Budući da je prevalencija ove bolesti u stalnom porastu, ističemo važnost prevencije recidiva, pravodobnoga prepoznavanja alergena i bolesti, te optimalnog liječenja bolesnika s AD u djece i odraslih. Sve je više bolesnika s težom kliničkom slikom. AD je posljedica kompleksne etiologije i patogeneze. Intenzitet i opseg kožnih promjena razlikuju se

od bolesnika do bolesnika, pa će trebati primijeniti individualni pristup i indicirati lokalnu odnosno sustavnu terapiju kao i izbjegavanje alergena i poticanje oporavka imunološkog sustava. Potrebni su učinkoviti i sigurni terapijski održavanja, kontrola rane faze AD kao i čim dulje održavanje remisije AD-a.

#### L I T E R A T U R A

- Schultz-Larsen F, Diepgen T, Svensson A. The occurrence of atopic dermatitis in North Europe: an international questionnaire study. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 760-4.
- Laughter D, Istvan JA, Tofte SJ, Hanifin JH. The prevalence of atopic dermatitis in Oregon school children. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 649-55.
- Hofer MF. Atopic dermatitis: the first allergic step in children. *Rev Med Suisse Rom* 2000; 120: 263-7.
- Hanifin J, Chan CS. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *Derm Therapy* 1996; 1: 9-18.
- Young RP, Sharp PA, Lynch JR i sur. Confirmation of genetic linkage between atopic IgE responses and chromosome 11q13. *J Med Genet* 1992; 29: 236-8.
- Lugović L. Određivanje imunoloških čimbenika kao potvrda poremećene imunosti u atopijskom dermatitisu. Doktorska disertacija. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2001, 180.
- Leung DY. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 860-76.
- Aberle N. Atopijski dermatitis u djece. U: Lipozenčić J i sur. *Alergijske i imunološke bolesti*. Zagreb: Medicinska naklada, 2010, 229-38.
- Murat-Sušić S. Razina eozinofilnog kationskog proteina u serumu djece s atopijskim dermatitisom. Magistarski rad. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2000, 67.
- Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1980; 92: 44-7.
- Lugović L, Lipozenčić J. Immunologic mechanisms in atopic dermatitis. *Acta Dermatovenerol Croat* 1996; 4: 21-9.
- Lugović L, Lipozenčić J. Are respiratory allergic diseases related to atopic dermatitis? *Coll Antropol* 2000; 24: 335-45.
- Novak N. New insights into the mechanism and management of allergic diseases: atopic dermatitis. *Allergy* 2009; 64: 265-75.
- Elias PM, Hatano Y, Williams ML. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outside-inside-  
outside pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1337-43.
- Ring J. Atopy. Condition, disease or syndrome? U: Ruzicka T, Ring J, Przybilla B. *Handbook of Atopic Eczema*. Berlin: Springer-Verlag, 1991, 3-27.
- Leung DYM. Atopic dermatitis: The skin as a window into the pathogenesis of chronic allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 302-19.
- Leung DYM, Soter NA. Cellular and immunologic mechanisms in atopic dermatitis. *JAAD* 2001; 4: 1-12.
- Lipozenčić J. Atopijski dermatitis. U: Lipozenčić J i sur. *Dermatovenerologija*. Zagreb: Medicinska naklada, 2008, 179-87.
- Novak N, Bieber T, Leung DY. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 128-39.
- Akdis CA, Akdis M, Bieber TH. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 52-69.
- Bunikovski R, Mielke MEA, Skarabis H i sur. Evidence for a disease – promoting effect of *Staphylococcus aureus* – derived exotoxins in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 814-19.
- Oranje AP, van Gysel D, Mulder PGH, Dieges PH. Food-induced contact urticaria syndrome (CUS) in atopic dermatitis: reproducibility of repeated and duplicate testing with a skin provocation test, the skin application food test (SAFT). *Contact Dermatitis* 1994; 31: 314-8.
- Sator PG, Schmidt JB, Honigsmann H. Comparison of epidermal hydration and skin surface lipids in healthy individuals and in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 352-8.
- Irvine AD, McLean WH. Breaking the (un)sound barrier: filaggrin is a major gene for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1200-2.
- Finlay AY. Measurement of disease activity and outcome in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1996; 135: 509.
- Spargel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 118-27.
- Lipozenčić J, Ljubojević S, Marinović Kulišić S. Atopijski dermatitis u odraslih. U: Lipozenčić J i sur. *Alergijske i imunološke bolesti*. Zagreb: Medicinska naklada, 2010, 239-50.
- Lewis-Jones MS, Finlay AY, Dykes PJ. The infant's Quality of Life index. *Br J Dermatol* 2001; 144: 104-10.
- Buys LM. Treatment options for atopic dermatitis. *Am Fam Physician* 2007; 75: 523-8.
- Bussmann C, Bieber T, Novak N. Welche systemischen Therapieoptionen bestehen bei schweren Formen der atopischen Dermatitis? *JDDG* 2009; 7: 205-21.



## S U M M A R Y

### ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN AND ADULTS

J. LIPOZENČIĆ, S. LJUBOJEVIĆ and S. GREGURIĆ<sup>1</sup>

*Department of Dermatology and Venereology, Zagreb University Hospital Center, and  
<sup>1</sup>Dr Sanja Gregurić Private Clinic for Dermatology and Venereology, Zagreb, Croatia*

Atopic dermatitis (AD) is a chronic relapsing inflammatory skin disease characterized by itching and typical clinical features, depending on patient age. It is often associated with other atopic diseases such as asthma or allergic rhinitis, resulting from the complex etiology and pathogenesis. It occurs more frequently in people with genetic predisposition for atopic diseases. The intensity and extent of skin lesions (Scoring of Atopic Dermatitis, SCORAD Index) vary significantly among AD patients, depending on whether it is acute or chronic, and there are variations in laboratory parameters, especially immune. In the future, it will be necessary to reach consensus on the new criteria for defining AD instead of the old ones (brought by Hanifin and Rajka 31 years ago). What is needed is effective and safe treatment, and control of the early stages of AD as well as maintaining AD remission. The new therapeutic approach in AD has greatly improved the quality of life of AD patients. As the prevalence of the disease continues to increase, we emphasize the importance of prevention, prompt recognition and optimal treatment of the many patients with AD.

**Key words:** atopic eczema, atopic eczema/dermatitis syndrome, endogenous eczema

## ATOPIJSKI PATCH TEST - KADA JE KORISTAN?

RUŽICA JURAKIĆ TONČIĆ i JASNA LIPOZENČIĆ

*Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za kožne i spolne bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska*

Atopijski patch test (APT) prikazujemo kao model kasne, stanične imunosne reakcije. APT je epikutani test koji se provodi s nutritivnim i inhalacijskim alergenima, a predstavlja model za kasnu, T-stanicama posredovanu preosjetljivost. Njegova važnost se očituje u činjenici da je atopijski dermatitis (AD) posljedica kompleksnih imunoloških reakcija po tipu IV i I. U ovom smo se radu osvrnuli i na etiopatogenezu atopijskog dermatitisa, njegovu podjelu na intrinzički i ekstrinzički oblik. Iznosimo probleme zbog nepostojanja standardizacije za provođenje APT, ograničenja testa, njegove prednosti u odnosu na konvencionalne testove (*prick* test i specifična IgE protutijela), te neke osobitosti u odnosu na najvažnije nutritivne i inhalacijske alergene. U zaključku smatramo da je APT dobra dijagnostička metoda u bolesnika s AD za utvrđivanje preosjetljivosti na udisajne alergene i alergene u hrani u djece do 2. godine života.

**Ključne riječi:** atopijski patch test, alergeni hrane, inhalacijski alergeni, skin prick test

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Jasna Lipozenčić, dr. med.  
Klinički bolnički centar Zagreb  
Klinika za kožne i spolne bolesti  
Šalata 4  
10000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: jasna.lipozencic@zg.htnet.hr

### UVOD

Sindrom atopijski egzem/dermatitis (AEDS) je kronična, intermitentna, upalna kožna bolest, obilježena svrbežom i suhoćom kože, s prevalencijom 10-12% (u nekim zemljama čak i do u 25% djece) (1-3). Atopijski dermatitis (AD) pripada takozvanom atopijskom sindromu i često je udružen s pozitivnom obiteljskom i/ili osobnom anamnezom za alergijski rinitis (AR) i/ili astmu (AA). Atopija je nasljedna sklonost za obolijevanje od jedne ili više atopijskih bolesti (AA, AR i AEDS) (2). Dijagnoza atopije se ne postavlja na temelju jednog laboratorijskog testa/kliničkog obilježja, već je posljedica kombinacije osobne i obiteljske anamneze, raznih kliničkih obilježja i simptoma, te laboratorijskih nalaza. Godine 2003. predložena je definicija atopije isključivo vezana za produkciju IgE protutijela i obiteljsku ili osobnu sklonost za produkciju protutijela u odgovoru na niske doze alergena i uz nastanak tipičnih simptoma (AEDS, AA i AR) (2). Klinički fenotip je rezultat kombinacije nasljeđa, specifičnih okolišnih

utjecaja i individualnih imunskih obilježja (4). Bolesnici s AEDS imaju većinom povišene vrijednosti IgE što dobro korelira s težinom bolesti, ali prema nekim autorima u 2/3 bolesnika s AEDS ne nalazimo atopiju (5-7). Posljednja revizija nomenklature AEDS razlikuje dva oblika; češći oblik, ekstrinzični, koji je o IgE ovisan oblik te intrinzični oblik u kojemu nisu povišena ukupna/specifična IgE protutijela, a rane kožne reakcije na okolišne alergene i hranu su negativne (2, 8).

Etiopatogeneza AEDS je kompleksna i uključuje brojne imunosne čimbenike (4). Među najvažnijim čimbenicima su hrana i inhalacijski alergeni. Preosjetljivost na hranu se očituje u najranijoj životnoj dobi pa se smatra da se prevalencija preosjetljivosti na hranu među djecom s AEDS kreće između 40% i 80% (1, 9-11). Do treće godine života se opaža gubitak alergije na hranu, osobito na mlijeko, a zatim se razvija preosjetljivost na inhalacijske alergene ponajprije na grinju kućne prašine (*House dust mite* - HDM), epitel dlake životinja, a zatim i na peludi (12).

## ATOPIJSKI *PATCH* TEST I NJEGOVO IZVOĐENJE

*Atopy patch* test je test pri kojem se alergeni koji izazivaju reakcije tipa I prema Coombsu i Gellu primjenjuju epikutano, a rezultat je egzemska reakcija nakon 48 i 72 sati na mjestu primjene alergena (13). Ako se analiziraju rezultati biopsije na mjestu provedenog testa, mogu se dokazati alergeni specifične T stanice, u prvih 48 sata opaža Th-2 citokinski obrazac nakon čega slijedi Th-1 odgovor, čime se može zaključiti da je APT dobar model za upalni odgovor opažen u AD (13-16). Podaci iz literature ukazuju da se pozitivan APT opaža u 15-90% bolesnika s AEDS, ovisno o metodologiji testiranja i dobi bolesnika (13). Zdravi pojedinci i oni s respiratornom alergijom ili imaju APT negativne testove ili rjeđe reagiraju pozitivno (17, 18). Ronchetti i sur. našli su pozitivan rezultat APT na hranu u 4-11% i na aeroalergene u 4-30% u neselektiranoj dječjoj populaciji, ovisno o testiranom alergenu, što su drugačiji rezultati u odnosu na ostale provedene studije (19). Prema podacima druge studije, APT na hranu bio je pozitivan u 89% djece s negativnim *skin prick* testom (SPT) na hranu, bez korelacije između APT i SPT na alergene hrane, dok je njihova povezanost nađena za inhalacijske alergene (20). Kao moguće objašnjenje autori navode uključenost IgE u reakcijama na inhalacijske alergene, dok reakcije na hranu uključuju i neke druge mehanizme. Naime, u biopsijama kože iz pozitivne APT reakcije dokazane su značajke svih 4 tipa reakcija po Coombsu i Gellu (20).

U literaturi su opisivane različite APT tehnike (21-27). S ciljem poboljšanja prodora alergena u kožu korišteni su abrazija kože, *tape-stripping* (postupak abrazije kože adherentnom ljepljivom trakom) i primjenom iritansa (natrijev lauril-sulfat). Pojedini autori rabe *tape-stripping* prije primjene alergena u vodenim otopinama, dok drugi rabe kao podlogu vazelin. Inhalacijski su alergeni testirani u brojnim vehikulima, ali najbolji se rezultati postižu u vazelinu (21). Danas se test izvodi na klinički zdravoj ili netretiranoj koži u remisiji, prema naputcima *European Task Force on Atopic Dermatitis* (ETFAD). Primjenjuje se pročišćen alergen u vazelinu u zdjelicu promjera 12 mm (Finn *chamber*), uz uporabu trake Scanpor na neiritiranoj, neabradiranoj koži gornjeg dijela leđa (bez provođenja *tape-stripping*-a) (21, 28-30). Test se očitava nakon 48 i 72 h, a ključni parametri za očitavanje testa su crvenilo, broj i distribucija papula. Heine i sur. su predložili standardizaciju interpretacije APT na hranu, te navode da su induracija kože i nastanak papula najbolji dokaz pozitivne reakcije na alergen hrane. Izrazita induracija kože izvan granica zdjelice je značajan pozitivan

znak. „*Cut off*“ broj papula iznosio je 7. Kombinacija induracije i 7 papula imala je 100%-tnu specifičnost i prediktivnost. Eritem je bio visoko specifičan, ali manje pozitivan znak. Prisustvo pojedinog znaka ocijenjeno je u 47% do 88% slučajeva kao pozitivan prediktivni dokaz, a kombinacija od 2 znaka dala je pozitivnu reakciju u 86% do 100% slučajeva (31). Nema jedinstvenog stava koja je alergena koncentracija optimalna, međutim uz korištenje većih koncentracija opaža se veća frekvencija pozitivnih rezultata. Koncentracija inhalacijskih alergena veća od 5000 PNU (Protein Nitrogen Unit)/g u vazelinu omogućuje provođenje testa bez potencijalno iritativnog *tape-stripping*-a (21,32). U literaturi su opisane različite koncentracije, od 1 x SPT do 1000 x SPT (21, 25, 32, 33). Na tržištu postoje komercijalno dostupni pripravci inhalacijskih alergena u vazelinu u koncentraciji 200 IR/g (*Index of Reactivity*). Potentnost 100 IR/g se opisuje kao jačina ekstrakta alergena koja će izazvati srednji promjer urtike od 7 mm u SPT u pojedinca preosjetljivog na specifičan alergen (13). Što se tiče nutritivnih alergena, također postoje komercijalni pripravci, ali većina autora provodi testiranja s pripravcima svježe hrane, što je u boljoj korelaciji s oralnim provokacijskim testom. Niggeman i sur. su primjerice koristili jednu kap svježeg kravljeg mlijeka (3.5% m.m), stučeno kokošje jaje i brašno otopljeno u vodi (1g/10 mL) primijenjeno na filter papiru (11).

Specifičnost i osjetljivost testa uvelike ovise o testiranom alergenu, dobi bolesnika te tipu reakcije preosjetljivosti (rani *vs.* kasni tip reakcije) (34). Primjerice, autori su dokazali da APT s kravljim mlijekom ima veću osjetljivost u djece (medijan dobi 13 mjeseci) s kasnim tipom reakcije (45%), nego s ranim reakcijama (27%) i kombiniranim reakcijama (36%) (34). APT s kokošjim jajetom bio je manje osjetljiv za kasne (17%) nego za rane (45%) ili kombinirane reakcije (32%). Osjetljivost za brašno bila je viša za kasne (29%), nego rane (22%), i najviša za kombinirane reakcije (50%) (34). Najviše vrijednosti za osjetljivost i specifičnost ATP na hranu dobili su Niggemann i sur. i Roehr i sur. koji su koristili rezultate provokacijskog testa u usporedbi s ATP na svježu hranu u usporedbi s komercijalnim alergenim pripravcima (1, 35). Neki autori iznose dvojbe vezane uz točnost i pouzdanost APT u djece mlađe od 2 godine (9, 36-38), dok su rezultati nekih drugih studija potvrdili da APT značajno povećava vjerojatnost ranog otkrivanja alergije u vrlo male djece (9, 20, 34, 36-41). Učestalost pozitivnih APT testova u djece je manja nakon dobi od 2 godine, što može biti posljedica razvitka tolerancije na hranu ili veće debljine kože starijeg djeteta, a time i manje penetracije alergena (9, 39). Specifičnost APT ovisi i o dobi bolesnika (34, 39). Za kokošje jaje je najveća

specifičnost nađena u djece u dobi od 1 do 3 godine. Za kravlje mlijeko, brašno i soju specifičnost testa bila je u porastu s dobi, te je iznosila 100% za kravlje mlijeko u djece starije od 2 godine, a za brašno i soju u djece starije od 6 godina (34). Pozitivan APT na hranu najčešće je nađen u djece u dobi od 6 mjeseci do 7 godina (42). Prema nekim autorima, APT na hranu može se provoditi do 12. godine (31).

Treba napomenuti potencijalne probleme tijekom provođenja testa i ograničenje testa, posebice pojavu iritativnih reakcija koje oponašaju IgE- ili ne-IgE posredovane reakcije. Također, bolesnici s AEDS su skloni iritaciji što može biti razlog lažno pozitivnih rezultata (34). Varijacije prilikom pripreme alergena, način ekspozicije alergenu, kao i uloga vanjskih čimbenika mogu sniziti prag nastanka pozitivne APT reakcije. Varijacije nastaju i zbog različitosti samih alergena (cijela grinja *vs.* ekstrakt grinje), svježi pripravak *vs.* komercijalni pripravak, različitih koncentracija alergena, različitih podloga, stanja kože neposredno prije testiranja, mjesto testiranja i vrijeme očitavanja reakcije (43). Treba istaknuti da su u europskoj multicentričnoj studiji opažene reakcije i na alergenske podloge (28).

## PREOSJETLJIVOST NA NUTRITIVNE ALERGENE

Preosjetljivost na hranu se može očitovati na gastrointestinalnom, na respiratornom sustavu i na koži (44-49). Nutritivna alergija u AEDS je godinama bila razlogom najveće kontroverze u stavovima među stručnjacima, ali danas se smatra da je uloga nutritivnih alergena neosporna u patogenezi AD i AEDS-a, osobito u vrlo male djece (48-49). Identifikacija uzročnog alergena je od velike važnosti, budući da eliminacija određenih namirnica može biti štetna za dječje zdravlje. Teorijski, sva hrana koja sadrži proteine može biti uzrokom preosjetljivosti. Procijenjeno je da je oko 40% i 80% djece s AEDS preosjetljivo na hranu (31, 34, 50, 51). Alergija na hranu ovisi o dobi djeteta, tradiciji ishrane pojedine obitelji te podneblju, ali je ipak najčešća na kravlje mlijeko (KM), kokošje jaje (KJ), soju, brašno, orašasto voće i ribu (34). Dokazano je da se dojena djeca mogu senzibilizirati putem prenesenih antigena kroz majčino mlijeko (51). Reakcije na hranu mogu biti ne-egzemske, izolirano egzemske ili kombinacija obih oblika (44). Ne-egzemske uključuju kožne simptome, kao što su pruritus, urtikarija, različiti nespecifični osipi, kao i gastrointestinalne simptome, respiratorne tegobe i anafilaksiju. Egzemske reakcije se nazivaju i kasne ili odgođene reakcije i

mogu se pojaviti samostalno ili u kombinaciji s gore opisanim simptomima. Reakcije na hranu koje su posredovane IgE-om nazivamo rane (trenutačne) reakcije, dok su kasne (odgođene reakcije), posredovane T limfocitima. Rane reakcije na hranu se tipično očituju kožnim simptomima (pruritusom, eritemom, urtikarijom, makuloznim ili morbiliformnim osipom), gastrointestinalnim simptomima (mučnina, povraćanje, grčevi u trbuhu i proljev) i respiratornim simptomima (nosna kongestija, rinoreja i hripanja - *wheezing*) (45-47).

## DIJAGNOSTIČKI POSTUPAK U AD

Nema jedinstvenog parametra ili testa koji može pokazati kliničku relevantnost preosjetljivosti na hranu kod bolesnika s AD. Evaluacija djeteta s AEDS i suspektnom preosjetljivosti na hranu započinje dobrim kliničkim pregledom i uzimanjem detaljnih anamnestičkih podataka. Najprije se savjetuje učiniti SPT i/ili odrediti specifična IgE protutijela (sIgE) na nutritivne alergene (52). SPT se rutinski koristi u određivanju kožne alergije. Postoji korelacija između SPT i ranih reakcija na hranu, dok APT dobro korelira s kasnim reakcijama (9,11,20,40,41,53-54). Pozitivan SPT može, ali ne mora dokazati ulogu specifičnog alergena u patogenezi AEDS (9). Čini se da je uloga IgE veća kod preosjetljivosti na aeroalergene, dok se kod nutritivnih alergena opažaju reakcije po sva 4 tipa po Coombsu i Gellu. Kombinacijom SPT, određivanjem sIgE i APT može se poboljšati dijagnostička točnost, stoga se oralni provokacijski test može u neke djece izbjeći (1,34,55,56). Sljedeća dijagnostička mogućnost je primjena metode SAFT (*Skin Application Test*), „child-friendly“ alternativa za djecu mlađu od 3 godine, budući da se u testu ne rabi igla (10,36). Test se provodi na volarnoj strani podlaktice uz uporabu zdjelice promjera 8 mm (*Finn Chamber*). Očitavanje testa je nakon 10, 20 i 30 minuta. Neki su autori opisali systemske reakcije prilikom provođenja testiranja jajetom i smatraju da je reproducibilnost testa upitna (36). Devillers i sur. su mišljenja da bi bolesnici s pozitivnom reakcijom SAFT imali pozitivan nalaz u APT, kada bi alergen ostao dovoljno dugo na koži i predložili su da se naziv SAFT promijeni u APT ranog tipa reakcije („*Immediate-Type APT Reaction*“) (52). *Double Blind Placebo Controlled Food Challenge* (DBPCFC) je zlatni standard u procjeni preosjetljivosti na hranu (1,35,43,45,55,57). Test se klasično provodi ponavljanim uzimanjem hrane i promatranjem bolesnika tijekom 48 sati (57-64). DBPCFC nosi visok rizik za anafilaksiju te ponekad postoje poteškoće u evaluaciji odgođenih reakcija na hranu i njihovog

povezivanja sa suspektnim alergenom (57-64). APT je prepoznat kao korisna dijagnostička metoda u evaluaciji djece s preosjetljivosti na hranu, ali postoje pojedine kontroverze. APT s hranom nije standardiziran, pojedini autori rabe različite metode pripreme i koncentracije alergena, različite vehikle, pojedini koriste svježe, dok drugi rabe komercijalne pripravke (65). Većina autora APT provodi kravljim mlijekom (KM), kokošjim jajetom (KJ) i brašnom, stoga ćemo se u daljnjem tekstu ukratko osvrnuti na te najčešće namirnice. Tijekom prve godine života alergija na KM se nalazi u 2-7% djece i većina te djece ima gastrointestinalne simptome kao što su gastroezofagealni refluks, kolike, dijareja, opstipacija i krv u stolici (66). Specifična protutijela su odgovorna samo za mali broj slučajeva, stoga SPT ili određivanje sIgE ima nisku osjetljivost. APT ima značajno veću osjetljivost nego SPT, što je u skladu s kasnim tipom reakcije preosjetljivosti (66). Podaci iz literature navode 79%-tnu osjetljivost i 91%-tnu specifičnost APT s KM u djece s gastrointestinalnim simptomima, bez udruženih kožnih simptoma (66). Majamaa i sur. su testirali 143 djece s AEDS u dobi do 2 godine od kojih je 50% bilo pozitivno u oralnom provokacijskom testu na KM. U 26% djece nađen je pozitivan sIgE, samo 14% je bilo pozitivno u SPT, dok je APT bio pozitivan u 44% djece čija je alergija na KM potvrđena DBPCFC (40). Autori iz Turske su kombinirali APT i SPT kod preosjetljivosti na KM, te su našli 100%-tnu osjetljivost, 50%-tnu specifičnost, 100%-tnu negativnu i 76%-tnu pozitivnu prediktivnu vrijednost, te su zaključili da je kombinacija tih dvaju testova vrlo korisna, ali da je u slučaju pozitivnog rezultata ipak preporučljivo rezultate potvrditi DBPCFC (67). Autori iz Poljske su usporedili rezultate APT, SPT i oralnog provokacijskog testa u djece s AEDS kod kojih je suspektni okidač bio KM (46). Djeca su bila podijeljena u 2 skupine, mlađi i stariji od 3 godine. Među potvrđenim pozitivnim reakcijama oralnog provokacijskog testa, 8,8% djece je imalo rani tip, a svi ostali kasni tip reakcije. Sva djeca s ranim tipom reakcija bila su u skupini mlađih od 3 godine. Kasne reakcije su se očitovale na koži, dišnom i gastrointestinalnom sustavu. Ti su autori našli veću specifičnost APT u djece starije od 3 godine. Veći broj autora je potvrdio značenje i veću dijagnostičku točnost APT u dijagnostici preosjetljivosti na KM u svim dobnim skupinama (34, 38, 40, 42). U većini slučajeva, tolerancija na mlijeko se pojavljuje u dobi od 3 godine, ali ako postoji IgE-posredovana preosjetljivost na KM često perzistira i u školskoj dobi te je rizični čimbenik za razvitak drugih atopijskih bolesti (68-71). Djeca preosjetljiva na KM najčešće imaju udruženu preosjetljivost na još neke namirnice, primjerice brašno i kokošje jaje, a nađeno je da 73% djece s KM alergijom ima udruženu preosjetljivost na žitarice (9, 53, 72). APT ima

značajnu ulogu u evaluaciji kasnog tipa preosjetljivosti na brašno. Preosjetljivost na žitarice je znatno učestalija no što se to smatralo ranije (47). APT signifikantno povećava vjerojatnost ranog otkrivanja preosjetljivosti na žitarice u dojenčadi (44-46). Stromberg i sur. i Turjanmaa i sur. su našli da je u male djece APT ranije pozitivan nego SPT, osobito u testu na žitarice (9,13). Postoje određena nagađanja da je preosjetljivost na žitarice ustvari križna preosjetljivost na peludi trava, što su neki autori svojim radovima i dokazali (44-46). Preosjetljivost na kokošje jaje (KJ) jedna je od najčešćih preosjetljivosti u dječjoj dobi. U bolesnika s AEDS može se očitovati kao svrbež u ustima/grlu, kao rinitis, konjunktivitis, astma, urtikarija, dijareja, povraćanje i anafilaktična reakcija (36,71,73,74). Preosjetljivost na KJ se smatra najjačim prediktorom perzistencije AEDS nakon dječje dobi (5,69). Reakcije na KJ mogu biti ranog i kasnog tipa. Izolirane kasne reakcije su opisane, ali su rijetke (36). Među djecom koja su imala rani tip reakcije nađena je pozitivna reakcija u APT u 40-60% slučajeva, međutim autori su zaključili da se test nije mogao smatrati relevantnim zbog nalaza pozitivnih reakcija APT u djece koja klinički toleriraju jaje (73,74). Druga skupina autora nije dokazala prednost APT, ali ni SAFT u odnosu na SPT zbog manjka reproducibilnosti ali i mogućih sistemskih reakcija, stoga DBPCFC i dalje ostaje zlatni standard za određivanje preosjetljivosti na KJ (36). Prevalencija preosjetljivosti na kikiriki je u zapadnim zemljama u porastu te je srednja dob pojave 2 do 3 godine (76-78). Kikiriki je moguće naći u tragovima u biljnim uljima koja se koriste za pečenja slastica kao skriveni alergen. Najčešće je reakcija iznenadna i snažna, te je za nastanak reakcije potrebna vrlo mala količina alergena. Određivanje sIgE i SPT se rabe rutinski, međutim opet treba napomenuti da navedeni testovi slabo koreliraju s kasnim tipom reakcija (56,62,71). Mjerenjem sIgE moguće je identificirati bolesnike koji će vjerojatno razviti kliničku reakciju ranog tipa (79). Savjetuje se i kombinacija SPT i APT (56). SPT je najčešće pozitivan u djece starije od 12 godina, dok je APT češće pozitivan u mlađih od 6 godina (56).

Osim u dermatoloških bolesnika, APT je pokazao svoje mjesto u evaluaciji bolesnika s alergijom na hranu i simptomima u gastrointestinalnom sustavu (47,49). IgE posredovane reakcije nalaze se u „*Oral Allergy Syndrome*“ („*Pollen-Food-Allergy Syndrome*“) i gastrointestinalnoj anafilaksiji. T-stanično posredovane reakcije su enterokolitis, proktokolitis, enteropatija i celijakija, dok se kombinirane reakcije nalaze kod eozinofilnog ezofagitisa (EE) i alergijskog eozinofilnog gastroenterokolitisa (AEGEC) (48, 49). EE i AEGEC se opažaju od dojenačke dobi do adolescencije i tipično se manifestiraju simpto-

mima gastroezofagealnog refluksa koji ne reagira na agresivnu konvencionalnu terapiju (48,49). Eozinofilni gastritis se može javiti u bilo kojoj dobi i prikazati kao pilorična stenoza s opstrukcijom, postprandijalnom emezom i gubitkom težine (48,49). U skupini bolesnika s kasnim tipom i kombiniranim reakcijama, kombinacija SPT i APT je korisna budući da može dati adekvatne dijetalne preporuke koje će dovesti do povlačenja simptoma i normalizacije ezofagealnih biopsija u više od 95% bolesnika (80-81).

Velik broj djece „preraste“ svoju alergiju na hranu, osobito na KM i KJ, ali preosjetljivost na ribu i kikiriki najčešće ostaje doživotno (42). Tolerantno na pojedinu namirnicu u prvoj godini postaje 26% djece, a dodatnih 11% u drugog godini provođenja dijeta.

#### PREOSJETLJIVOST NA INHALACIJSKE ALERGENE

Uloga preosjetljivosti na inhalacijske alergene je značajnija u starije djece i odraslih (82). Općenito, prevalencija preosjetljivosti na inhalacijske alergene raste s dobi, osobito nakon treće godine, nakon što se razvije tolerancija na nutritivne alergene (46). Tipičan scenario je razvoj tolerancije na KM oko dobi od 3 godine a zatim razvitak alergije na multiple inhalacijske alergene (46). Međutim, treba reći da je opaženo da se APT pozitivnost i na nutritivne i na inhalacijske alergene rjeđe opaža u starijih pojedinaca (17,39,83), a vjerojatnim objašnjenjem se može smatrati veća debljina kože što je razlog manje penetracije alergena (13). Ako starije dijete/odrasli bolesnik razvije simptome na zraku izloženim područjima (područja neprekrivena odjećom), uloga inhalacijskih alergena je vrlo vjerojatna (82,84,85). U bolesnika s AD stupanj senzibilizacije na inhalacijske alergene je direktno povezan s jačinom kliničke slike. SPT kao i sIgE nisu dovoljno specifični u identifikaciji subpopulacije bolesnika AD posredovanim „airborne“-proteinom, budući da mogu opisivati sekundarni fenomen a ne primarni faktor u etiopatogenezi bolesti. Bolesnici s AEDS imaju oštećenu epidermalnu barijeru, stoga zrakom nošeni proteini („airborne“) mogu lakše prodrijeti kroz epidermis i pogoršati kliničku sliku putem proteolitičkih enzima (primjerice kućna prašina - HDM), aktivacijom proteinaza-aktiviranih receptora-2 (PAR-s) i vezanjem IgE što dovodi do pojačanja upalne reakcije (86). Stoga je APT vjerodostojniji dokaz koji je protein (inhalacijski alergen) relevantan za kliničku sliku bolesnika (87-90). Naj-

češće upotrebljavani inhalacijski alergeni u APT su grinja (HDM), životinjski epitel, pelud trave, pelud drveća, plijesni i žohari (19, 87). Pozitivan APT test nalazimo u 15%-70% bolesnika s AEDS i opažena je visoka učestalost kožnih promjena na ekspaniranim područjima kože (85, 89-90). Zanimljiv je podatak da je u multicentričnoj europskoj studiji nađeno da je 7% bolesnika s „intrinzičnim“ tipom AEDS imalo pozitivan APT (28). Slične rezultate su dokazali s APT na *Dermatophagoides pteronissinus* Seidenari i sur. (83). Ingordo i sur. su našli da je 8 od 12 bolesnika s „intrinzičnim“ tipom AEDS reagiralo na parcijalno purificirani uzorak s cjelovitom grinjom (91). Jedan od najznačajnijih inhalacijskih alergena je svakako HDM (93). Ako se javi kožne promjene na odjećom nepokrivenim područjima svakako treba pomisliti na HDM koji se smatra značajnim čimbenikom pogoršanja i perzistencije bolesti, posebice tijekom djetinjstva i u adolescenciji (83). Djeca s kroničnim AEDS su izložena višim okolišnim razinama HDM što je povezano s pozitivnom nalazom reaktivnosti na inhalacijske alergene, te čim je pozitivnost jača, izraženija je klinička slika (92, 93). Mjere eliminacije grinja dovode do smanjenja simptoma i ublažavanja kliničke slike. Pozitivne reakcije u APT na HDM opažene su u osoba bez AEDS, ali ipak je učestalost i jačina tih reakcija značajno niža u usporedbi s bolesnicima s AEDS (17,22). Talijanski autori su potvrdili važnost APT u bolesnika s AEDS i respiratornom alergijom, budući da je APT češće bio pozitivan nego SPT (94). Zanimljiv je podatak da su Deleuran i sur. su češće opazili iritativne reakcije na grinje kada se test provodi ekstraktima (93). *Malassezia furfur* (MF) je dio normalne kožne flore, ali je jednako tako prepoznata kao važan faktor pogoršanja u dijelu bolesnika s AEDS. U toj skupini bolesnika APT može imati veliku dijagnostičku vrijednost (95,96). Epitel životinja još je jedan česti inhalacijski alergen a preosjetljivost se nalazi u vlasnika kućnih ljubimaca, veterinaru, laboratorijskih djelatnika (82). Primjerice, Feld1 je alergen mačjeg epitela koji se nalazi dugo vremena u prostorijama nakon što je životinja uklonjena, te se kliničko poboljšanje ne može očekivati u kratkom vremenskom roku. Pelud također izaziva egzemske reakcije i značenje senzibilizacije na peludi treba razmatrati u sezonskom pogoršanju (97).

#### ZAKLJUČAK

Budući da se patofiziologija AEDS temelji na kasnom tipu preosjetljivosti, APT ima veće značenje nego SPT ili određivanje sIgE u bolesnika s AEDS. APT osim svojeg mjesta u dermatologiji, sve veće

značenje poprima i u evaluaciji bolesnika sa simptomima alergije na respiratornom i gastrointestinalnom sustavu. Budući da je AD najčešće i najranija manifestacija atopijskog marša u bolesnika, a očituje se kao preosjetljivost na hranu u najranijoj dobi, APT se pokazao korisnim dijagnostičkim pomagalom u evaluaciji djece s nutritivnom alergijom. Korelacija APT s kliničkim simptomima i provokacijskim oralnim testom dokazala je značenje APT u nutritivnoj alergiji, te se ATP u dijagnozi preosjetljivosti na hranu smatra osjetljivijim od SPT. Najveća je vrijednost testa u djece mlađe od 3 godine života, međutim, manjak standardizacije alergena, tehnike primjene i očitavanja testa navodi se kao nedostatak i ograničenje testa. Ipak, u djece s AD do treće godine života treba provoditi APT, ali ne kao izolirani test, već u kombinaciji s SPT i određivanjem sIgE. Zbog niske specifičnosti sIgE i APT, pozitivne rezultate treba potvrditi DBPCFC koji se još uvijek smatra zlatnim standardom u evaluaciji preosjetljivosti na hranu. Standardizacija metode s komercijalno dostupnim inhalacijskim alergenima pridonijela je većoj pouzdanosti metode, ali to ipak još uvijek nije slučaj s APT s nutritivnim alergenima. Nijedna od tih metoda nema dovoljnu dijagnostičku snagu sama za sebe, ali kombinacijom tih testova moguće je u dijelu djece izbjeći provokacijske testove.

#### L I T E R A T U R A

1. Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann B. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 548-53.
2. Johansson SG, Bieber T, Dahl R i sur. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832-36.
3. Williams H, Robertson C, Stewart A i sur. World-wide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International study of Asthma and Allergies in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 125-38.
4. Wolleberg A, Bieber T. Atopic dermatitis from the genes to skin lesions. *Allergy* 2000; 55: 205-13.
5. Laske N, Niggemann B. Does the severity of atopic dermatitis correlate with serum IgE levels? *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 86-8.
6. Maurer D, Ebner C, Reininger B i sur. The high affinity IgE receptor mediates IgE-dependent allergen presentation. *J Immunol* 1995; 154: 6285-90.
7. Flohr C, Johansson SG, Wahlgren CF, Williams. How atopic is atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 150-8.
8. Wüthrich B, Schmid-Grendelmeier P. The atopic eczema/dermatitis syndrome. Epidemiology, natural course, and immunology of the IgE-associated („extrinsic“) and the non-allergic („intrinsic“) AEDS. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2003; 131: 1-5.
9. Strömberg L. Diagnostic accuracy of the atopy patch test and skin-prick test for the diagnosis of food allergy in young children with atopic eczema/dermatitis syndrome. *Acta Paediatr* 2002; 91: 1044.
10. Devillers AC, de Waard-van der Spek FB, Mulder PG, Oranje AP. Delayed- and immediate-type reactions in the atopy patch test with food allergens in young children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 53-8.
11. Niggemann B, Reibel S, Wahn U. The atopy-patch test (APT) – a useful tool for diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy* 2000; 55: 281-5.
12. Sigurs N, Hattevig G, Kjellman B, Kjellman NI, Nilsson L, Björkstén B. Appearance of atopic disease in relation to serum IgE antibodies in children followed up from birth for 4 to 15 years. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 757-63.
13. Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, Rancé F, Vanto T, Werfel T. EAACI/GA2LEN Position paper: Present status of the atopy patch test. *Allergy* 2006; 61: 1377-84.
14. Wistokat-Wülfing A, Schmidt P, Darsow U, Ring J, Kapp A, Werfel T. Atopy patch test reactions are associated with T-lymphocyte mediated allergen-specific immune responses in atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 513-21.
15. Johansson C, Ahlborg N, Andersson A i sur. Elevated Peripheral Allergen-Specific T Cell Response Is Crucial for a Positive Atopy Patch Test Reaction. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 150: 51-8.
16. Thepen T, Langeveld-Wildschut EG, Bihari IC, van Wichen DF, van Reijssen FC, Mudde GC. Biphasic response against aeroallergen in atopic dermatitis showing a switch from initial TH2 response to TH1 response in situ: an immunocytochemical study. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 828-37.
17. Seidenari S, Giusti F, Pellacani G, Bertoni L. Frequency and intensity of responses to mite patch tests are lower in nonatopic subjects with respect to patients with atopic dermatitis. *Allergy* 2003; 58: 426-9.
18. Czarnecka-Operacz M, Bator-Wegner M, Silny W.

Atopy patch test reaction to airborne allergens. *Acta Dermatovenerol Croat* 2005; 13: 3-16.

19. Ronchetti R, Jesenak M, Trubacova D, Pohanka V, Villa MP. Epidemiology of atopy patch tests with food and inhalant allergens in an unselected population of children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 599-604.

20. Isolauri E, Turjanmaa K. Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 9-15.

21. Darsow U, Vieluf D, Ring J. Atopy patch test with different vehicles and allergen concentrations - an approach to standardization. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 677-84.

22. Ingordo V, Dalle Nogare R, Colecchia B, D'Andria C. Is the atopy patch test with house dust mites specific for atopic dermatitis? *Dermatology* 2004; 209: 276-83.

23. Gondo A, Saeki N, Tokuda Y. Challenge reactions in atopic dermatitis after percutaneous entry of mite antigen. *Br J Dermatol* 1986; 115: 485-93.

24. Norris PG, Schofield O, Camp RD. A study of the role of house dust mite in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1988; 118: 435-40.

25. van Voorst Vader PC, Lier JG, Woest TE, Coenraads PJ, Nater JP. Patch test with house dust mite antigens in atopic dermatitis patients: methodological problems. *Acta Derm Venereol* 1991; 71: 301-5.

26. Bruynzeel-Koomen CA, Van Wichen DF, Spry CJ, Venge P, Bruynzeel PL. Active participation of eosinophils in patch test reaction to inhalant allergens in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1988; 118: 229-38.

27. Tanaka Y, Anan S, Yoshida H. Immunohistochemical studies in mite antigen-induced patch test sites in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 1990; 1: 361-8.

28. Darsow U, Laifaoui J, Kerschenlohr K i sur. The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study. *Allergy* 2004; 59: 1318-25.

29. Darsow U, Ring J. Airborne and dietary allergens in atopic eczema: a comprehensive review of diagnostic tests. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 544-51.

30. Kerschenlohr K, Darsow U, Burgdorf WH, Ring J, Wollenberg A. Lessons from atopy patch testing in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2004; 4: 285-9.

31. Heine RG, Verstege A, Mehl A, Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Niggemann B. Proposal for a standardized interpretation of the atopy patch test in children with atopic dermatitis and suspected food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 213-7.

32. Darsow U, Abeck D, Ring J. Allergie und atopisches Ekzem: Zur Bedeutung des „Atopie-Patch-Tests“. *Hautarzt* 1997; 48: 528-35.

33. Darsow U, Vieluf D, Ring J. Evaluating the relevance of aeroallergen sensitization in atopic eczema with the atopy patch test: a randomized, double blind multicenter study. Atopy Patch Test Study Group. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 187-93.

34. Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U i sur. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 923-9.

35. Niggemann B, Wahn U, Sampson HA. Proposals for standardization of oral food challenge tests in infants and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5: 11-3.

36. Hansen TK, Høst A, Bindslev-Jensen C. An evaluation of the diagnostic value of different skin tests with egg in clinically egg-allergic children having atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 428-34.

37. Niggemann B. The role of atopy patch test (APT) in diagnosis of food allergy in infants and children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12: 37-40.

38. Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K i sur. The patch test, skin prick test and serum milk-specific IgE as diagnostic tools in cow's milk allergy in infants. *Allergy* 1999; 54: 837-42.

39. Perackis K, Celik-Bilgili S, Staden U, Mehl A, Niggemann B. Influence of age on the outcome of the atopy patch test with food in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 625-7.

40. Majamaa H, Moisio P, Holm K, Kautiainen H, Turjanmaa K. Cow's milk allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE. *Allergy* 1999; 54: 346-51.

41. Majamaa H, Moisio P, Holm K, Turjanmaa K. Wheat allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE. *Allergy* 1999; 54: 851-6.

42. Rokaite R, Labanauskas L, Vaideliene L. Role of the skin patch test in diagnosing food allergy in children with atopic dermatitis. *Medicina (Kaunas)* 2004; 40: 1081-7.

43. Niggemann B, Beyer K. Diagnostic pitfalls in food allergy in children. *Allergy* 2005; 60: 104-7.

44. Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA i sur. Eczematous reactions to food in atopic eczema: a position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy* 2007; 62: 723-8.

45. Jesenak M, Rennerova Z, Babusikova E i sur. Food allergens and respiratory symptoms. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59: 311-20.



46. Cudowska B, Kaczmarek M. Atopy patch test in the diagnosis of food allergy in children with atopic eczema dermatitis syndrome. *Rocz Akad Med Białymst* 2005; 50: 261-7.
47. Canani RB, Ruotolo S, Auricchio L i sur. Diagnostic accuracy of the atopy patch test in children with food allergy-related gastrointestinal symptoms. *Allergy* 2007; 62: 738-43.
48. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 805-19.
49. Sampson HA. The evaluation and management of food allergy in atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003; 21: 183-92.
50. Jesenák M, Bánovcin P. Atopy patch test in diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2006; 49: 199-201.
51. de Boissieu D, Dupont C. Patch tests in the diagnosis of food allergies in the nursing infant. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2003; 35: 150-2.
52. Devillers AC, de Waard-van der Spek FB, Mulder PG, Oranje AP. Delayed- and immediate-type reactions in the atopy patch test with food allergens in young children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 53-8.
53. Kekki OM, Turjanmaa K, Isolauri E. Differences in skin-prick and patch test reactivity are related to the heterogeneity of atopic eczema in infants. *Allergy* 1997; 52: 755-9.
54. Cocco R, Solé D. Patch test in the diagnosis of food allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2009; 37: 205-7.
55. Niggemann B, Rolinck-Werninghaus C, Mehl A, Binder C, Ziegert M, Beyer K. Controlled oral food challenges in children – when indicated, when superfluous? *Allergy* 2005; 60: 865-70.
56. Seidenari S, Giusti F, Bertoni L, Mantovani L. Combined skin prick and patch testing enhances identification of peanut-allergic patients with atopic dermatitis. *Allergy* 2003; 58: 495-9.
57. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U i sur. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods-position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004; 59: 690-7.
58. Muraro MA. Diagnosis of food allergy: the oral provocation test. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12: 31-6.
59. Sicherer S, Morrow EH, Sampson HA. Dose-response in double-blind, placebo controlled oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 582-6.
60. Reibel S, Röhr C, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann B. What safety measures need to be undertaken in oral food challenges in children? *Allergy* 2000; 55: 940-4.
61. Asero R, Fernandez-Rivas M, Knulst AC, Brujnzeel-Koomen CA. Double-blind, placebo-controlled food challenge in adults in everyday clinical practice: a reappraisal of their limitations and real indications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 379-85.
62. Hill DJ, Hosking CS, Reyes-Benito LV. Reducing the need for food allergen challenges in young children: a comparison of in vitro with in vivo tests. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1031-5.
63. Rancé F, Deschildre A, Villard-Truc F i sur. Oral food challenge in children: an expert review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009; 41: 35-49.
64. Bahna SL. Food challenge procedure: optimal choices for clinical practice. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28: 640-6.
65. Langeveld-Wildschut EG, van Marion AM, Thepen T, Mudde GC, Brujnzeel PL. Evaluation of variables influencing the outcome of the atopy patch test. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 66-73.
66. De Boissieu D, Wagué JC, Dupont C. The atopy patch test for detection of cow's milk allergy with digestive symptoms. *J Pediatr* 2003; 142: 203-5.
67. Keskin O, Tuncer A, Adalioglu G, Sekerel BE, Sackesen C, Kalayci O. Evaluation of utility of atopy patch testing, skin prick testing, and total and specific IgE assays in the diagnosis of cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 553-60.
68. Saarinen KM, Pelkonen AS, Mäkelä MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 869-75.
69. Wolkerstorfer A, Wahn U, Kjellman NI, Diepgen TL, De Longueville M, Oranje AP. Natural course of sensitization to cow's milk and hen's egg in childhood atopic dermatitis: ETAC Study Group. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 70-3.
70. Bock SA, Atkins FM. Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind placebo controlled food challenges. *J Pediatr* 1990; 117: 561-7.
71. Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1540-6.
72. Järvinen KM, Turpeinen M, Suomalainen H. Concurrent cereal allergy in children with cow's milk allergy manifested with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1060-6.

73. Osterballe M, Andresen KE, Binslev-Jensen C. The diagnostic accuracy of the atopy patch test in diagnosing hypersensitivity to cow's milk and hen's egg in unselected children with and without atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 556-62.
74. Osterballe M, Bindslev-Jensen C. Threshold levels in food challenge and specific IgE in patients with egg allergy: is there a relationship? *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 196-201.
75. Pajno GB, Peroni DG, Barberio G, Pietrobelli A, Boner AL. Predictive features for persistence of atopic dermatitis in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14: 292-5.
76. Pucar F, Kagan R, Lim H, Clarke AE. Peanut challenge: a retrospective study of 140 patients. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 40-6.
77. Sicherer SH. Clinical update on peanut allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88: 350-61.
78. Schäppi GF, Konrad V, Imhof D, Etter R, Wüthrich B. Hidden peanut allergens detected in various foods: findings and legal measures. *Allergy* 2001; 56: 1216-20.
79. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 891-6.
80. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, Liacouras CA. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 363-8.
81. Asaa'ad A. Eosinophilic gastrointestinal disorders. *Allergy Asthma Proc* 2009; 30: 17-22.
82. Pónyai G, Hidvégi B, Németh I, Sas A, Temesvári E, Kárpáti S. Contact and aeroallergens in adulthood atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 1346-55.
83. Seidenari S, Manzini BM, Danese P, Giannetti A. Positive patch test to whole mite culture and purified mite extracts in patients with atopic dermatitis, asthma and rhinitis. *Ann Allergy* 1992; 69: 201-6.
84. Boralevi F, Hubiche T, Léauté-Labrèze C i sur. Epicutaneous aeroallergen sensitization in atopic dermatitis infants-determining the role of epidermal barrier impairment. *Allergy* 2008; 63: 205-10.
85. Darsow U, Vieluf D, Ring J. The atopy patch test: an increased rate of reactivity in patients who have an air-exposed pattern of atopic eczema. *Br J Dermatol* 1996; 135: 182-6.
86. Hostetler SG, Kaffenberger B, Hostetler T, Zirwas MJ. The role of airborne proteins in atopic dermatitis. *J Clin Aesthetic Dermatol* 2010; 3: 22-31.
87. Goon A, Leow YH, Chan YH, Ng SK, Goh CL. Atopy patch testing with aeroallergens in patients with atopic dermatitis and controls in Singapore. *Clin Exp Dermatol* 2005;30: 627-31.
88. Samochocki Z, Owczarek W, Rujna P, Raczka A. Hypersensitivity to aeroallergens in adult patients with atopic dermatitis develops due to the different immunological mechanisms. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 520-4.
89. Samochocki Z, Owczarek W, Zabielski S. Can atopy patch tests with aeroallergens be an additional diagnostic criterion for atopic dermatitis? *Eur J Dermatol* 2006; 16: 151-4.
90. Ingordo V, D'Andria G, D'Andria C, Tortora A. Results of atopy patch tests with house dust mites in adults with 'intrinsic' and 'extrinsic' atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 450-4.
91. Huang JL, Chen CC, Kuo ML, Hsieh KH. Exposure to high concentration of mite allergen in early infancy is a risk factor for developing atopic dermatitis: a 3 year follow-up. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12: 11-6.
92. Deleuran M, Ellingsen AR, Paludan K, Schou C, Thestrup-Pedersen K. Purified Der p1 and p2 patch tests in patients with atopic dermatitis: evidence for both allergenicity and proteolytic irritancy. *Acta Derm Venereol* 1998; 78: 241-3.
93. Fuiano N, Incorvaia C. Value of skin prick test and atopy patch test in mite-induced respiratory allergy and/or atopic eczema/dermatitis syndrome. *Minerva Pediatr* 2004; 56: 537-40.
94. Tengvall Linder M, Johansson C, Scheynius A, Wahlgren C. Positive atopy patch test reactions to *Pityrosporum orbiculare* in atopic dermatitis patients. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 122-31.
95. Johansson C, Eshaghi H, Linder MT, Jakobson E, Scheynius A. Positive atopy patch test reaction to *Malassezia furfur* in atopic dermatitis correlates with a T-helper-2-like peripheral blood mononuclear cells response. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 1044-51.
96. Eyerich K, Huss-Marp J, Darsow U i sur. Pollen grains induce a rapid and biphasic eczematous immune response in atopic eczema patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2008; 145: 213-23..
97. Celakovská J, Ettlrová K, Ettl K, Vaněcková J. Atopy patch test in diagnosis of food allergy to egg in adult patients suffering from atopic eczema. Three case reports. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2011; 54: 29-35.

## S U M M A R Y

### ATOPY PATCH TEST – WHEN IS IT USEFUL?

R. JURAKIĆ TONČIĆ and J. LIPOZENČIĆ

*University Department of Dermatology and Venereology, Zagreb University Hospital Center,  
Zagreb, Croatia*

The aim of the article is to introduce the atopy patch test (APT) as a model of cellular immunity reaction. APT is epicutaneous test performed with food and aeroallergens, and represents a good model for T lymphocyte hypersensitivity. It is compared with skin prick test (SPT). Its value is supported by the fact that atopic dermatitis is the result of complex immune interactions and involves both Coombs and Gell reactions type IV and I. In this review, we shortly discuss the etiopathogenesis of atopic dermatitis, distinction of extrinsic and intrinsic issues, and compare the value of APT with SPT and IgE determination. APT includes epicutaneous application of type I allergens known to elicit IgE mediated reactions, followed by evaluation of eczematous skin reaction after 48 and 72 hours. The limitations of ATP include the lack of test standardization, but there also are comparative advantages over SPT and specific IgE determination. We also briefly discuss the most important food and aeroallergens. APT has been recognized as a diagnostic tool in the evaluation of food allergy and aeroallergens such as house dust mite, pollen and animal dander. APT is a useful diagnostic procedure in patients with atopic dermatitis allergic to inhalant allergens and in children with food allergy younger than 2 years. The sensitivity and specificity of the test greatly depend on the allergen tested and patient age.

*Key words:* atopy patch test, food allergy, aeroallergen, skin prick test

## FOTOALERGIJSKE REAKCIJE NA LIJEKOVE

ZRINKA BUKVIĆ MOKOS i JASNA LIPOZENČIĆ

*Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za kožne i spolne bolesti Medicinskog fakulteta  
Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska*

Reakcije na lijekove posredovane svjetlom mogu biti fototoksične i fotoalergijske. U ovom preglednom članku prikazane su fotoalergijske reakcije na lijekove koje nastaju interakcijom lijeka i ultraljubičastog svjetla uz sudjelovanje imunskih mehanizama. Uz osvrt na fotobiologiju te najčešće lijekove koji sudjeluju u nastanku fotoalergijskih reakcija, prikazana je imunološka podloga tih dermataza, klinička slika, te dijagnostički i terapijski postupak. Poznavanje potencijalnih fotoalergena i pridržavanje mjera fotoprotekcije mogu u velikoj mjeri smanjiti učestalost fotoalergijskih reakcija na lijekove.

**Ključne riječi:** fotoalergijske reakcije, UVA, reakcije kasne preosjetljivosti, photopatch test

**Adresa za dopisivanje:** Doc. dr. sc. Zrinka Bukvić Mokos  
Klinika za kožne i spolne bolesti  
Klinički bolnički centar Zagreb  
Šalata 4  
10000 Zagreb, Hrvatska  
Tel/telefaks: 01 2368 888 / 01 2379 911  
E-pošta: zrinka.bukvic@zg.t-com.hr

### UVOD

Fotoalergijske reakcije na lijekove su reakcije preosjetljivosti koje nastaju kao posljedica interakcije lijeka i svjetlosti uz sudjelovanje imunskih mehanizama. Općenito, reakcije na lijekove posredovane svjetlom mogu biti fototoksične i fotoalergijske. Fototoksične reakcije na lijekove su češće od fotoalergijskih, a nastaju u gotovo svih pojedinaca koji su izloženi dovoljnom intenzitetu svjetla i dozi lijeka. Etiopatogenetski se radi o izravnom oštećenju staničnih membrana i (ponekad) DNK djelovanjem komponenti lijeka koje su aktivirane svjetlom bez sudjelovanja imunskih mehanizama (1). S druge strane, fotoalergijske reakcije na lijekove su rjeđe, a doza lijeka koja je potrebna za njezin nastanak je znatno manja. Nakon interakcije svjetla s lijekom aktivira se imunski sustav, te se najčešće razvija reakcija kasne preosjetljivosti (2).

### ETIOPATOGENEZA FOTOALERGIJSKIH REAKCIJA NA LIJEKOVE

#### *Fotobiologija*

Fotoalergijske reakcije na lijekove najčešće su posredovane UVA zrakama, a znatno rjeđe vidljivim svjetlom i UVB zrakama.

UV-zračenje (ultraljubičasto zračenje) obuhvaća valnu duljinu 200-400 nm i čini samo 10% solarnog zračenja, ali je njegov biološki najaktivniji dio. Na vidljivi dio Sunčeva spektra (400-800 nm) otpada 50%, a na infracrveni dio (800-2.500 nm) 50% solar-nog zračenja.

Na temelju valne duljine te biološke sposobnosti indukcije eritema i pigmentacije razlikuju se tri tipa UV zraka: UVC (200-280 nm), UVB (280-320 nm) i

UVA (320-400 nm). UVC zrake se apsorbiraju u Zemljinom ozonskom omotaču, pa ne prodiru do površine Zemlje. UVB i UVA zrake dopiru do Zemljine površine, te se apsorbiraju u koži. Oko 90% UVB zračenja se apsorbira u epidemisu, dok samo manji dio dopire do papilarnog dermisa. Nasuprot tome, oko 50% UVA zračenja prodire dublje, do retikularnog dermisa. Zbog dubljeg prodora u kožu, UVA zrake su većim dijelom odgovorne za nastanak fotoalergijskih dermatitisa i solarnu degeneraciju kože, dok su UVB zrake najodgovornije za fotokarcinogenezu. UVA zrake, za razliku od UVB zraka, prodiru kroz prozorsko staklo, a njihov intenzitet ne podliježe dnevnim ili sezonskim varijacijama (3).

### Imunosni odgovor

Fotoalergijske reakcije su stanično-posredovan imunski odgovor pri kojemu je antigen lijek koji je aktiviran djelovanjem UVA zraka. Fotoaktivacijom lijeka nastaju metaboliti koji se vežu na proteinske nosače u koži, te nastaje potpuni antigen. Potom se pokreću mehanizmi stanično-posredovanog imunskog odgovora. Pri tome valja naglasiti ulogu Langerhansovih stanica, glavnih antigen-predodnih stanica u koži, koje aktiviraju memorijske limfocite T koji luče proupalne citokine TNF- $\alpha$ , IL-17A i IFN- $\gamma$  (4). Prema tome, reakcija se ne može razviti nakon prvog kontakta s lijekom, nego nakon određenog vremena koje je potrebno za razvoj imunskog memorije. U senzibiliziranih osoba klinički znakovi bolesti nastaju oko 24-48 sati nakon ponovljenog kontakta s lijekom. Za razliku od fototoksičnih reakcija, fotoalergijske reakcije na lijekove mogu nastati i nakon izlaganja minimalnoj dozi lijeka i UV zračenja (5).

### Lijekovi koji najčešće sudjeluju u fotoalergijskim reakcijama

Prva fotoalergijska reakcija opisana je nakon lokalne primjene lijeka, 3,3',4',5-tetraklorosalicilanilida, a klinički je odgovarala akutnom kontaktnom alergijskom dermatitisu (6). Ipak, lijekovi koji su, uz UVA svjetlo, odgovorni za nastanak fotoalergijskih reakcija mogu biti primijenjeni lokalno i sistemski (tablica 1) (7).

## KLINIČKA SLIKA

Fotoalergijske reakcije na lijekove primarno nastaju na fotoeksponiranim dijelovima kože, ali se kasnije

Tablica 1.

*Topički i sistemski lijekovi koji najčešće uzrokuju fotoalergijske reakcije*

Topički lijekovi	Antihistaminici Klorpromazin Lokalni anestetici Benzidamin Hidrokortizon Dezoksimeazon
Sistemski lijekovi	Klorpromazin Prometazin Sulfonamidi Tiazidski diuretici Klorpropamid Tolbutamid Grizeofulvin Kinidin Triciklički antidepressivi Nesteroidni protuupalni lijekovi

mogu širiti i na druge predjele. S obzirom na način primjene lijeka, fotoalergijska reakcija može biti fotokontaktni alergijski dermatitis ili medikamentni egzantem različitog tipa. Razvija se u prethodno senzibiliziranih osoba 24-48 sati nakon kontakta s lijekom i izlaganja svjetlu (8).

Fotokontaktni alergijski dermatitis može biti akutni ili kronični. Akutna reakcija obilježena je eritemom, vezikulama, papulama, madidacijom, krustama i svrbežom, a ako se nastavi izlaganje alergenu nastaje kronični fotoalergijski kontaktni dermatitis, čija su temeljna obilježja lihenifikacija, ljuskanje i svrbež. Hiperpigmentacije nisu obilježje fotoalergijskih, nego fototoksičnih alergija na lijekove. Nakon sistemskog primjene lijeka, klinička slika fotoalergijskog dermatitisa najčešće odgovara onoj kod akutnog i kroničnog fotoalergijskog kontaktnog dermatitisa, ali mogu nastati i makulozni, papulozni i bulozni egzantemi (3,9).

## HISTOLOŠKI NALAZ

Histološki nalaz u fotoalergijskih reakcija u velikoj mjeri odgovara kontaktnom dermatitisu. Temeljno obilježje jest epidermalna spongioza i dermalni perivaskularni limfocitni infiltrat. Ipak, nalaz nekrotičnih keratinocita upućuje više na fotoalergijsku reakciju nego na alergijski kontaktni dermatitis (10).

## DIJAGNOSTIČKI POSTUPAK

Dijagnostičkim postupak kod fotoalergijskih reakcija na lijekove uključuje u prvom redu anamnezu i kliničku sliku, te patohistološku analizu i fototestiranje primjenom *photopatch* testa.

*Photopatch* test se izvodi metodom «krpice», aplikacijom suspektnog alergena na leđa u dvije serije; nakon 24 sata ukloni se jedna serija alergena i obasjava UVA zrakama (5-10 J/cm<sup>2</sup>). Reakcija se očitava odmah, te nakon 24, 48 i 72 sata. Kontrolni alergeni druge serije, u kojoj nije provedeno obasjavanje, očitavaju se nakon 48 i 72 sata. Reakcija na mjestu aplikacije alergena može biti negativna (0): nema reakcije na mjestu primjene alergena; te pozitivna: + (nezatni eritem i edem uz crvenilo), ++ (eritem, edem, pojedinačne papule i po koja vezikula), +++ (jača infiltracija, brojne papule, vezikule i vlaženje), ++++ (mnogobrojne papule i vezikule, po koja bula, erozije i vlaženje). Pozitivna reakcija samo na obasjanoj strani ukazuje na fotoalergiju; pozitivna reakcija na obje strane uz jače izraženu reakciju na obasjanoj strani ukazuje na kontaktnu i fotokontaktnu alergiju, dok pozitivna reakcija na obje strane uz podjednak intenzitet reakcije ukazuje samo na kontaktnu, ali ne i na fotokontaktnu alergiju (11,12).

## LIJEČENJE

Osnova liječenja fotoalergijskih reakcija na lijekove jest identifikacija i prekid primjene lijeka – fotoalergena i zaštita od Sunca. Ostale mjere uključuju primjenu protuupalnih obloga, lokalnih kortikosteroidnih preparata, te peroralnu primjenu antihistaminika. U slučaju teže kliničke slike dolazi u obzir i kratkotrajna sistemska primjena kortikosteroida.

## ZAKLJUČAK

Fotoalergijske reakcije na lijekove česte su u ljetnim mjesecima, posebice nakon primjene nekih topičkih lijekova. Rizik za nastanak tih reakcija ne ovisi samo o čimbenicima okoliša, nego i o individualnoj sklonosti. Ipak, te se reakcije u većini slučajeva mogu izbjeći poznavanjem potencijalnih lijekova – fotoalergena te pravodobnim pridržavanjem mjera fotoprotekcije (izbjegavati sunce i umjetne izvore svjetla, te koristiti sredstva za zaštitu od sunca (ako ta sredstva nisu uzrok fotoalergijske reakcije) koja obvezno moraju sadržavati UVA filtere (1,8).

## LITERATURA

1. Revuz J, Valeyrie-Allanore L. Drug Reactions. U: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, ur. *Dermatology*. Mosby, 2003, 333-53.
2. Barišić-Druško V, Ručević I. Oštećenja kože fizikalnim i kemijskim utjecajima. U: Lipozenčić J. i sur. *Dermatovenerologija*. 3. izd. Zagreb, Medicinska naklada, 2008, 188-208.
3. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Skin Diseases Due to Physical and Chemical Causes. U: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, ur. *Dermatology*. Berlin: Springer-Verlag, 2000, 1463-89.
4. Gagro A, Dekaris D. Temeljni mehanizmi alergijskih i imunosnih reakcija. U: Lipozenčić J. i sur. *Alergijske i imunosne bolesti*. Zagreb: Medicinska naklada, 2011, 3-11.
5. Murphy GM. Investigation of photosensitive disorders. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004; 20: 305-11.
6. Svensson CK, Cowen EW, Gaspari AA. Cutaneous drug reactions. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 357-79.
7. Breathnach SM. Drug Reactions. U: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, ur. *Rook's Textbook of Dermatology*. 8. izd. Chichester: Wiley-Blackwell, 2010, 75.1-75.177.
8. Neumann NJ, Hölzle E, Lehmann P. Guidelines for phototoxic and photoallergic reactions. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004; 2: 710-16.
9. Gonzales E, Gonzales S. Drug photosensitivity, idiopathic photodermatoses, and sunscreens. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 871-85.
10. Megahed M, Schaller J. Histopathology of photodermatoses. *Hautarzt* 2006; 57: 1083-8.
11. Milavec-Puretić V. *In vivo* laboratorijska dijagnostika alergijskih bolesti. U: Lipozenčić J i sur. *Alergijske i imunosne bolesti*. Zagreb: Medicinska naklada, 2011, 75-84.
12. Hawk JLM, Lim HW. Disorders due to physical agents. U: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, ur. *Dermatology*. Mosby; 2003, 1365-83.

## S U M M A R Y

### PHOTOALLERGIC DRUG REACTIONS

Z. BUKVIĆ-MOKOS and J. LIPOZENČIĆ

*University Department of Dermatology and Venereology, Zagreb University Hospital Center, Zagreb, Croatia*

Drug-induced hypersensitivity reactions include phototoxic and photoallergic reactions. Photoallergic reactions, which develop as cell-mediated immune responses to a light-activated compound, are described in this review article. The main topics include photobiology, list of common drugs inducing photoallergic reactions, immune response, clinical features, diagnostic and therapeutic approach. Photoallergic drug reactions can be avoided in most cases if the potential photoallergens are known and appropriate photoprotection is used.

*Key words:* photoallergic reactions, UVA, delayed hypersensitivity, photopatch test

## HITNA STANJA U ALERGOLOGIJI I DERMATOVENEROLOGIJI - DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI POSTUPCI

JASNA LIPOZENČIĆ, BRANKA MARINOVIĆ, PETRA TURČIĆ<sup>1</sup> i SANJA GREGURIĆ<sup>2</sup>

*Klinika za kožne i spolne bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu,*

<sup>1</sup>*Zavod za farmakologiju, Farmaceutsko-biokemijski fakulteta, Sveučilište u Zagrebu i*

<sup>2</sup>*Specijalistička dermatovenerološka ordinacija dr. Sanja Gregurić, Zagreb, Hrvatska*

Hitna stanja u alergologiji i kliničkoj imunologiji sve su češći medicinski javno zdravstveni problem u nas i u svijetu. Česte su alergijske reakcije od blagih simptoma kao što je svrbež do generaliziranih kožnih, gastrointestinalnih, respiratornih simptoma do anafilaksije i zatajenja kardiovaskularnog sustava. Pri tom su moguće reakcije na različite udisajne tvari, hranu i aditive u hrani, strane tvari (krv, lateks i drugo) te brojne poznate antigene i lijekove koji putem imunskih kompleksa i reakcija posredovanih oslobađanjem komplementa ili direktnim oslobađanjem histamina (opijati ili dekstran) te zbog modulatora metabolizma arahidonske kiseline (npr. NSAID) i drugo. NSAID često uzrokuju astmu, urtikarijski osip, angioedem i još 35 različitih dermatoloških reakcija, posebice kod primjene lijekova koji zahtijevaju hitan terapijski postupak. Reakcije od uboda insekata pojavljuju se ne samo s bolnim infiltratima, nego i diseminiranim osipima i edemom. Suvremene dijagnostičke metode, a posebice hitni terapijski postupci, sukladno internacionalnom konzensusu (npr. *European Allergy White Paper*) ukazuju na potrebu ujednačavanja stavova u kliničkoj praksi. Velik broj bolesnika se liječi zbog alergijskih kožnih bolesti neadekvatno, upućuje na testiranja često u fazi aktivne bolesti i kad su pod terapijom, a liječe se kortikosteroidima i antihistaminicima duže no što je potrebno. Suvremeno liječenje hitnih stanja zahtijeva izobrazenu osobu, no svaki liječnik treba odgovarati za liječenje akutnih simptoma u svojoj ordinaciji i poznavati postupak za hitno liječenje točno određenim lijekovima. Anafilaktične reakcije su rijetke, ali svaki liječnik treba biti pripravan na najteže situacije i poznavati liječenje u hitnom postupku. U radu navodimo najčešće bolesti za koje je potreban hitan postupak liječenja, a u fazi regresije bolesti dijagnostički postupci.

**Ključne riječi:** anafilaktične reakcije, alergijski hitni postupak, angioedem, reakcije na lijekove

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Jasna Lipozenčić, dr. med.  
Klinički bolnički centar Zagreb  
Klinika za kožne i spolne bolesti  
Šalata 4  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: jasna.lipozencic@zg.htnet.hr

### UVOD

Hitna stanja u alergologiji i kliničkoj imunologiji sve su češći medicinski javno zdravstveni problem u nas i u svijetu. Alergijske reakcije obuhvaćaju različite promjene, od blagih simptoma kao što je svrbež do generaliziranih kožnih, gastrointestinalnih, respiratornih simptoma do anafilaksije i zatajenja kardiovaskularnog sustava (1-3). Različite udisajne tvari, hrana i aditivi u hrani, strane tvari (krv, lateks i drugo) te brojni antigeni i lijekovi koji putem imunskih kompleksa i reakcija posredovanih oslobađanjem komplementa ili direktnim oslobađanjem histamina (opijati ili dekstran) i zbog modulatora metabolizma arahidonske kiseline (npr.

NSAID), mogu uzrokovati astmu, urtikarijski osip, angioedem i još 35 različitih dermatoloških reakcija, posebice nakon primjene lijekova (4,5). Reakcije zbog uboda insekata pojavljuju se ne samo s bolnim infiltratima, nego i diseminiranim osipima i edemom (6). Česti su kutani virusni i bakterijski osipi (Henoch-Schönleinova purpura) kao i vezikulo-bulozne reakcije uzrokovane lijekovima, ultraljubičastim zrakama, raznim iritansima i alergenima (1,5). Učestalost alergijskih kožnih bolesti je u stalnom porastu sve do epidemijskih razmjera. Suvremene dijagnostičke metode, a posebice hitni terapijski postupci sukladno internacionalnom konsenzusu (npr. *European Allergy White Paper*) ukazuju na potrebu ujednačavanja stavova u kliničkoj praksi.



Velik broj bolesnika se liječi zbog alergijskih kožnih bolesti neadekvatno, upućuje se na testiranja često u fazi aktivne bolesti i kad su pod terapijom, a liječe se kortikosteroidima i antihistaminicima duže no što je potrebno.

Cilj rada je upoznati se s novim spoznajama u etiologiji, patogenezi, čimbenicima okoliša, pravilnom liječenju, posebice hitnih stanja, te njihovoj prevenciji. Navedene su najčešće bolesti za koje je potreban hitan postupak liječenja. Ovim se područjem bave liječnici hitne medicine, dermatovenerolozi, liječnici primarne zdravstvene zaštite, internisti, pedijatri, te specijalisti srodnih medicinskih područja.

Nazivom alergija označava se spektar specifičnih po Coombsu i Gellu imunološki uzrokovanih reakcija koje dovode do bolesti. Alergijske bolesti se zbivaju u mnogim organima, ali se najčešće izražavaju u koži, sluznici respiratornog trakta, a nešto rjeđe u usnoj šupljini i na sluznici gastrointestinalnog trakta i kardiovaskularnog sistema (1-3). Najčešće alergijske bolesti koje zahtijevaju hitnu intervenciju su anafilaksija, zatajenje kardiovaskularnog sustava, često sa smrtnim ishodom, astma, generalizirana urtikarija s angioedemom, anafilaktične reakcije na lijekove, vaskulitisi, alergijska purpura, akutne fotoalergijske i fototoksične reakcije, reakcije na ubode i ugrize insekata, posebice opnokrilaca, Stevens/Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza (1,4). Do sada nema postupnika za hitna stanja u dermatovenerologiji te ovim radom želimo istaknuti temeljem vlastitog iskustva i znanja potreban dijagnostički terapijski postupak. U dermatovenerološkoj praksi alergijske bolesti čine više od trećine slučajeva. U pristupu bolesniku s alergijskim tegobama anamneza i dermatološki status su bitni za isključenje drugih diferencijalno dijagnostičkih sličnih stanja koje omogućuje hitnu primjenu pravilno odabranog i primjerenog liječenja (4-7).

Alergološki dijagnostički i terapijski postupak ponajčešće obavljaju dermatovenerolozi, pedijatri i internisti. Neophodan je kadar dobro izobražen za hitne intervencije kao i izobražen tim za provođenje alergološkog testiranja *in vivo* (5,7).

Hitna stanja u alergologiji i kliničkoj imunologiji zahtijevaju ujednačen terapijski pristup – dermatovenerolog - privatnik, dermatovenerolog u županjskoj bolnici, u klinici, liječnik primarne zdravstvene zaštite, pedijatar, specijalist školske medicine i internist. Slaba informiranost je zamka i ponekad ima lošiji učinak od neznanja i neprovođenja liječenja i

dijagnostike alergijskih bolesnika. Anamneza je temelj dijagnoze iz koje se saznaje radi li se o bolesniku s atopijskom predispozicijom koji je podložniji alergijskih reakcijama, ali i toksičnim reakcijama i bolestima koje zahtijevaju hitni terapijski pristup. Fizikalni čimbenici u športu mogu npr. uzrokovati *erythema pernio*, panikulitis i urtikariju od hladnoće i drugo. Toplina uz znojenje, kao i izlaganje hladnoći, uzrokuje akvagenu urtikariju i pruritus te određeni dijagnostički i terapijski pristup. Nakon anamneze i kliničke slike uz ponekad bol, potrebno je brzo terapijski djelovati. Ubodi insekata uzrokuju anafilaksiju, generaliziranu urtikariju s angioedemom i bez angioedema. Za intervenciju kod takvog stanja treba biti educiran svaki liječnik (1,6-8).

## HITNA STANJA U DERMATOVENEROLOGIJI KOJA UGROŽAVAJU ŽIVOT BOLESNIKA

### *Anafilaksija*

Anafilaksija je sistemska reakcija koja zahvaća više organskih sustava i posljedica je otpuštanja cijele kaskade posrednika (primarnih i sekundarnih medijatora), ponajviše histamina (9). Anafilaktična reakcija najčešće je obilježena naglom pojavom stezanja u prsima i oko grkljana, otežanim gutanjem, trncima oko usana, preznjavanjem, osjećajem tjeskobe i generaliziranim svrbežom. Ubrzo se može pojaviti urtikarija i angioedem, te edem respiracijske i gastrointestinalne sluznice (9). Anafilaksiju može uzrokovati niz čimbenika, ali se najčešće pojavljuje kao odgovor na ubod insekata, na hranu (npr. riba, kikiriki, jaja i drugo) ili na lijek (penicilin, cefalosporini, streptomycin, sulfonamidi, kontrastna sredstva u rentgenologiji, serumi) (1, 4).

Godišnja incidencija anafilaksije je oko 2% (10). Može biti uzrokovana i vježbanjem (engl. *exercise-induced anaphylaxis*), lateksom, lijekovima (penicilin, sulfonamidi, streptomycin i drugo) (11). U sistemske mastocitoze povišena bazalna serumska razina triptaze E može biti udružena s teškom i smrtonosnom anafilaksijom uzrokovanom ubodima himenoptera (12, 13). Tome je uzrok povećani broj mastocita u srcu, što dovodi do visokih koncentracija kardiotoksičnih mastocitnih posrednika u srčanom tkivu tijekom anafilaksije (9, 13-15). Ako izostane liječenje, nastupaju konvulzije i uslijedi smrt (15). Neophodna je brza procjena bolesnikova stanja, uključujući prohodnost dišnih putova, vitalne znakove a u diferencijalnoj dijagnozi treba isključiti idiopatsku

urtikariju, hereditarni angioedem, anafilaktički šok, kao i kardijalni hemoragijski šok, panični napadaj u histeriji i govornu disfunkciju te druga teška stanja (12, 16-27). Stoga, u anafilaksiji treba odmah reagirati i učiniti sve za reanimaciju bolesnika. Posebice je u diferencijalnoj dijagnozi važno isključiti kolaps, epilepsiju, infarkt miokarda, oralni alergijski sindrom, cerebrovaskularni inzult, hipoglikemični šok i dr. (1, 9, 21).

Potrebna je hitna intervencija primjenom adrenalina 1,0 mL 0,1% s.c. ili i.v. U slučaju bronhospazma treba hitno primijeniti ampulu aminofilina (teofilin). U infuziji treba ordinirati visoke doze hidrosolubilnih kortikosteroida, te ampulu antihistaminika. Adrenalin valja ponavljati svakih 15 minuta dok se stanje bolesnika ne popravi (1,6,7,21). Tu terapijsku shemu posjeduju sve hitne ambulante i primjenjuju je s manjim modifikacijama.

#### *Stevens Johansonov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN)*

TEN je poznat i kao Lyellov sindrom i *scalded skin syndrome* koji je na sreću rjeđa manifestacija. Pojavljuje se s akutnom erupcijom bula i ekfolijacijom kože i sluznica, febrilnošću i teškim općim stanjem. Smrtnost bolesnika s TEN-om je visoka. TEN je obično lijekom potaknuta i o dozi neovisna reakcija, ali može biti posljedica i različitih infekcija. Akutni tijek bolesti u 30-40% oboljelih završava fatalno. Uzrok smrti često je sepsa uzrokovana najčešće bakterijama *Staph. aureus* i *Pseudomonas aeruginosa*. Lijekovi koji najčešće izazivaju TEN jesu alopurinol, ampicilin, amoksicilin, NSAID, fenotoin, sulfonamidi, fenobarbitol (4, 17-20).

SJS/TEN s pojavom atipičnih eflorescencija mogu uzrokovati lijekovi poput aromatskih antikonvulziva, lamotrigen, sulfonamidi, alopurinol, piroksikam, dapson i drugi (17-19). Opisali smo fatalan ishod bolesnice s TEN nakon lansoprazola (inhibitor protonske pumpe) koji se često primjenjuje u liječenju (sl. 1). Svaki lijek ipak može uzrokovati i fatalne reakcije poput anafilaktičnog šoka, TEN, SJS, astmatskog napada, asfiksije, i nažalost, smrtnog ishoda (4, 7, 18, 19).

U suspektne uzroke reakcija na lijekove svakako treba uključiti laksative, vitamine, analgetike, oralne kontraceptive i sedative, bez obzira je li bolesnik bio u kontaktu s lijekovima peroralno, inhalacijom, preko injekcija, instilacijom u oči ili kroz supozitorij. Često puta je teško diferencirati vezikulobu-



Sl. 1. TEN na lansoprazol s fatalnim ishodom

lozne osipe na lijekove od infektivnih. Na koži se očituje slika simptomatskog multiformnog eritema i slika Stevens-Johnsonovog sindroma, polimorfni egzantem (herpetiformni dermatitis) i monomorfni egzantem (npr. vulgarni pemfigus i drugo) (4). Bitni su podaci iz anamneze o prethodnom kontaktu s lijekom, o pojavi kliničkih simptoma, vremenu nastanka reakcije, te razina lijeka i odgovor na karenciju isključenje). Eritema eksudativum multiforme s generaliziranim morfama eritema eksudativum te vezikulama po koži i bukalnoj sluznici, sluznici gastrointestinalnoga trakta (SJS) akutna je manifestacija od lijeka ili infektivnog alergena (M. tuberkuloze, virus H. simpleks, streptokok, stafilokok) koja se ponekad teško može razlikovati od TEN (4). Uvijek treba postaviti čim raniju dijagnozu, jer prognoza ovisi o specifičnom liječenju, odnosno hitnom postupku koji je neophodan u svim gore navedenim hitnim stanjima.

#### *Kožni vaskulitisi*

Lijekovima uzrokovani nekrotizirajući vaskulitisi karakterizirani su upalom i nekrozom krvnih žila i često prisutnim različitim malim palpabilnim purpuričnim promjenama, najčešće po donjim udovima te urtikarijskim promjenama s centralnim ulceracijama i obično hemoragičnim mjehurićima i nekrozom, te pustulama i nodusima (4). Posljedica su imunskih reakcija tipa III koje se pojavljuju od 7. do 21. dana nakon primjene lijeka. Osim na lijekove, treba pomišljati na infekcije, autoimunosne bolesti i zloćudne bolesti.

Leukocitoklastični vaskulitis malih krvnih žila je nekrotizirajući vaskulitis koji također zahtijeva ranu dijagnozu i adekvatno liječenje posebice kod zahvaćenosti vitalnih organa, a ne samo kože (4, 7). Protutijela ANCA protiv mijeloperoksidaze su pozitivna. Brojni lijekovi uzrokuju vaskulitise zbog odlaganja cirkulirajućih imunskih kompleksa između IgG i IgM protutijela i antigena zbog egzogenih uzroka kao što su bakterije (stafilokoki), virusi ili lijekovi po imunosnoj reakciji tipa III. Najčešći lijekovi koji uzrokuju vaskulitise su penicilin, eritromicin, tetraciklini, tiazidi, lijekovi za CNS, protuupalni lijekovi jod, zlato, amfetamin, vazoaktivni amini i penicilamin, propiltiouracil, hidralazin, alopurinol, izotretinoin (4). Dva su osnovna klinička tipa vaskulitisa - Arthusova reakcija i serumska bolest.

Kod primjene seruma i cjepiva najčešće nastaju edematozni, bolni infiltrati na mjestu primjene, zatim morbiliformni i drugi osipi, bulozne i hemoragične promjene, kao i slika serumske bolesti (generalizirana urtikarija i anafilaktični šok) (4). Od alergijskih reakcija najčešće su urtikarija, angioneurotički edem i sindrom sličan serumskoj bolesti. Često se pojavljuju polimorfni osipi, te nadasve teška alergijska reakcija - anafilaktični šok (1,4,9). Potreban je hitni postupak liječenja: adrenalina, teofilina, antihistaminika, kortikosteroida i po potrebi kisika (1,6,7).

#### *Lijekovima uzrokovan sindrom preosjetljivosti (Drug Induced Hypersensitivity Syndrome-DIHS)*

Lijekovima uzrokovan sindrom s eozinofilijom i sistemnim simptomima (DRESS), teško je multiorgansko stanje. Praćen je makulopapuloznim osipom, zimicom, leukocitozom s eozinofilijom, povećanim brojem atipičnih limfocita, teškim oštećenjem jetre, limfadenopatijom, povišenjem titra antihumanog virusa herpesa 6, IgG i promjenom aktivnosti 2,5-oligoadenil sinteaze. Dokazana je preosjetljivost na aspirin. Opisali su ga Kawakami i sur. (DIHS/DRESS sindrom nakon aspirina u liječenju Kawasakijske bolesti) (4, 20).

#### *Purpure*

Purpura je eflorescencija sastavljena od petehija (petehije su točkasta krvarenja promjera do 1-5 mm, oštro ograničena, crvenkaste boje). Palpabilna purpura je infiltrirana morfa. *Vibices* su izdužene linearne purpurične morfe (22).

Etiološki se može raditi o poremećaju trombocita (*Syndroma Wiskott-Aldrich, Mb. haemorrhagica ma-*

*culosus, Purpura thrombotica thrombocytopenica (Syndroma Moschowitz)*, poremećaju koagulacije (nasljedne koagulopatije - *hemophilia A, hemophilia B, Mb. Von Willebrand*); stečenim koagulopatijama - jetrena oštećenja, deficijencija vitamina K, lijekovima inducirane koagulopatije, gamapatije, fibrinoliza, diseminirana intravaskularna koagulopatija (DIK), *fulminantna purpura, Waterhouse-Friderichsenov sindrom*), poremećaju vaskularnih stijenki (*purpura senilis, purpura orthostatica, purpura factitia*), metaboličkim poremećajima (deficit vitamina C, dijabetes, nuspojava kortikosteroidne terapije) i pigmentnim purpuričkim dermatozama (*purpura pigmentosa progressiva, purpura anularis teleangiectoides, dermatitis lichenoides purpurica, purpura eczematoides i lichen purpura*) (22).

#### *Henoch-Schöleinova purpura*

Henoch-Schöleinova purpura je posebna varijanta leukocitoklastičnoga alergijskog vaskulitisa (VAL). Radi se o vaskulitisu uzrokovanom dominantno IgA imunokompleksima (najčešće uz zahvaćanje kože, probavnoga, bubrežnoga sustava i rjeđe dišnog sustava).

Najčešći je vaskulitis u pedijatrijskoj populaciji. Incidencija iznosi 10-14/100.000.

Etiološki se radi o istim mogućim pokretačima navedenim pod VAL s tim da je u 60% bolesnika riječ o infektivnom pokretaču. U DIF pretrage se nalaze dominantno IgA, a mogu se naći i drugi imunoglobulini i C3 depoziti (23).

Kožne promjene su raznolike i uključuju različite vaskulitične lezije, palpabilnu purpuru, urtikarijske nodule, bule, hemoragijske nekroze. Sistemni simptomi dominiraju i uključuju artralgijske ili artritis, simptome od strane gastrointestinalnog, renalnog i respiracijskog (hemoragije i pneumonitis, mnogo rjeđe pleuralne efuzije i hilotoraks) trakta, SŽS-a, pluća, skrotuma, testisa. Klinička slika može biti benigna, ali također i akutna. Najčešće laboratorijske abnormalnosti su visoka sedimentacija (57%), hiperimunoglobulinemija A (37%) i proteinurija (42%). Terapija uključuje eliminaciju i liječenje pokretača bolesti, topičnu kortikosteroidnu terapiju pod okluzijom i sistemnu terapiju. Sistemna terapija uključuje kortikosteroide. Od ostalih lijekova spominju se antihistaminici, kolhicin, dapson, azatioprin, plazmafereza. Savjetuje se i podizanje donjih udova, odmor i zabrana fizičkih aktivnosti.

Recidivi se pojavljuju u 35% slučajeva i koreliraju s visokom sedimentacijom i sistemnom kortikoste-

roidnom terapijom neovisno o drugim varijablama. Prognoza je dobra, ali postoji opasnost od razvika kronične glomerulopatije. Predispozicija za razvika nefritisa je vezana uz stariju dob obolijevanja, gastrointestinalno krvarenje, zahvaćenost SŽS-a i dulje trajanje Henoch-Schöleinove purpura. Savjetuje se šestomjesečno praćenje bubrežnih funkcija pa i dulje, ovisno o navedenim predispozicijskim čimbenicima (24).

#### *Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK)*

DIK je kompleksni hemostatički poremećaj koji dovodi do povećane fibrinske formacije, tromboze i krvarenja. Etiološki se može raditi o infekcijama (gram-negativne sepsa, meningokokcemija, *Rocky Mountain fever*, virusne infekcije), malignomima (leukemije, karcinomi, metastaze tumora), opstetričkim uzrocima (preeklampsija, eklampsija, amnionski embolus, abrupcija placente), traumama, imunskim poremećajima (anafilaksija, imunokompleksi), ugrizima (zmije). Razvijaju se četiri faze koje se međusobno preklapaju (hiperkoagulabilnost, fibrinoliza, plazminemija, dekompenzacija). S dermatološke strane, iako glavno mjesto aktivnosti nije koža, oko 70% bolesnika ima kožne promjene u obliku purpura, ekhimoza, hemoragijskih bula, nekroza. U fulminantnom tijeku bolesti hemoragije su najizraženije. Glavni uzrok smrti je šok. Mortalitet je vrlo visok. Liječenje je kompleksno, a obavlja se u jedinicama intenzivne skrbi (23).

#### *Purpura fulminans*

*Purpura fulminans* je rapidna progresivna forma DIK-a, koja se vidi u djece i najčešće je povezana s bakterijskim infekcijama s mutacijom faktora V G1691A i kongenitalnim srčanim poremećajima ili poremećajem metabolizma proteina S i G. Postoje tri tipa fulminantne purpura: neonatalna, idiopatska ili kronična i akutna infektivna (25).

#### *Waterhouse-Friderichsenov sindrom*

*Waterhouse-Friderichsenov* sindrom je akutna meningokokna sepsa s DIK-om i hemoragijskom adrenalnom nekrozom i insuficijencijom. Uzročnik je *Neisseria meningitidis*, ali uzročnici mogu biti i *Streptococcus pneumoniae* i  $\beta$ -haemolytic streptococcus group A. Najčešće obolijevaju djeca mlađa od 4 godine. Fulminantan tijek se razvija u 5–10% bolesnika. Kožne promjene imaju dijagnostičku i prognostičku vrijednost. Svaki bolesnik s purpurom i febrilnošću, posebno u dječjoj dobi, suspektan je na menigealnu bolest. Kožne promjene mogu biti i minimalno

izražene u obliku petehija do promjena u obliku ekhimoza, nekroza i gangrena. Mortalitet iznosi oko 70%. Izbor terapije je penicilin uz simptomatsku terapiju (26, 27).

#### *Promjene na koži pri sindromu toksičnog šoka*

Sindrom toksičnog šoka (TŠ) je životno ugrožavajuća multisistemna bolest koja zahvaća i kožu, a uzrokovan je klicom *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). Prvobitno je opisan 1978. godine. Superantigen je stafilokokni egzotoksin, 24 kDa protein TSST-1 (*toxic shock syndrome toxin-1*). Značajno je da superantigen može stimulirati više od 20% svih limfocita T, dok normalni antigen stimulira 1 od 10.000 limfocita T. Bitna karakteristika superantigenske aktivnosti je ekspanzija limfocitne populacije koja nosi V- $\beta$ -lanac koji veže superantigen. U slučaju TSST-1 radi se o V- $\beta_2$ . U oko 25% slučajeva bakterija ne producira taj toksin već enterotoksine B i C koji su također superantigeni (28).

Dvije su glavne kategorije TŠ-a: menstrualni TŠ (mTŠ) i nemenstrualni TŠ. U oko 50% slučajeva radi se o mTŠ-u, odnosno nastaje za vrijeme menstruacije ili dva dana prije početka menstruacije ili dva dana nakon završetka menstruacije te je poglavito, iako ne apsolutno, povezan s korištenjem tampona. Gotovi svi slučajevi mTŠ-a su etiološki u vezi s TSSA-1. Drugi rizici su kontraceptivne spužve i dijafragma, fokalne stafilokokne infekcije dok se u nekim slučajevima žarište ne pronađe. Klinička slika je raznolika: febrilnost, opće loše stanje, tresavica, glavobolja i hipotenzija. S dermatološke strane karakterističan je izrazit i dojmljiv egzantem koji se opisuje kao »difuzna makularna eritrodermija« ili »generalizirani eritematozni makularni egzantem« te se uspoređuje s opeklinama od sunčevih zraka.

Egzantem traje nekoliko dana, zatim blijedi, a eritem može ostati makularan. Može biti prisutan periorbitalni edem. Nakon dva do tri tjedna nastaje deskvamacija koja je izraženija na vrhovima prstiju ruku i nogu. Osim kožnog eritema promjene se mogu naći u obliku eritema i ulceracija na konjunktivama, vaginalnoj i oralnoj sluznici. Na eritematoznom jeziku često se vide hipertrofične papile (jezik poput jagoda). Rjeđe manifestacije su edem šaka i stopala, petehije te odgođeni gubitak noktiju i kose. Mortalitet u mTŠ-u je manji od 5%, a u nemenstrualnom TŠ-u je dva do tri puta veći. U dijagnostici je naglasak na isključenju drugih uzroka sepsa dok se *S. aureus* rijetko izolira u hemokulturi. Za sada nema dijagnostičkih testova za TŠ. Toksična produkcija u kulturi organizama može se postaviti u nekim laboratorijima *in vitro*, ali to ne potvrđuje

produkciju toksina *in vivo*. Dokaz V- $\beta$  je potencijalni dijagnostički test (28,29). Terapija se sastoji od eliminacije žarišta, antistafilokokne antibiotičke terapije uz agresivnu potpornu njegu. Dodatni oblici liječenja uključuju intravenske imunoglobuline koji neutraliziraju cirkulirajući toksin te klindamicin, koji reducira stvaranje toksina (28-30). Recidivi nastaju u 40% slučajeva i povezani su s nedostatkom stvaranja odgovarajućih protutijela.

### *Streptokokni sindrom toksičnog šoka*

Streptokokni sindrom toksičnog šoka (SSTŠ) uzrokovan je  $\beta$ -hemolitičkim streptokokom skupine A, kao i drugim skupinama non-A. Razlika između stafilokoknog i SSTŠ-a je u prvom redu u bolesnicima jer se pri streptokoknom TŠS-u radi o zdravim i najčešće mlađim odraslim bolesnicima koji najvjerojatnije imaju imunosti deficit i u kojih dolazi do nagle infekcije i bakterijemije (28,29). Bakterijemija je prisutna u oko 60% bolesnika, za razliku od stafilokoknog TŠS-a. Dob bolesnika je najčešće između 20 i 50 godina. U 80% slučajeva ulazno mjesto je koža (opekline, ogrebotine, kirurške rane, dekubitusi, traume pri porođaju ili morfe kod varicela). Drugi izvori infekcije su vaginalne i respiracijske infekcije (streptokokna pneumonija, sinusitis, faringitis). Spominje se udruženost s NSAIDs-ima. U tih bolesnika postoji simptomatska streptokokna infekcija i to je prva i osnovna razlika od TŠS-a, te su infekcije mnogo dublje uz razvitak nekroze mekoga tkiva s celulitisom, nekrotizirajućim fascitisom, miozitisom, mionekrozom. Klinička je slika karakterizirana dramatičnom pojavom i brзом progresijom simptoma. Simptomi su multisistemni (bubrezi, jetra, akutni reaspiracijski distresni sindrom, diseminirana intravaskularna koagulacija) s febrilnošću, hipotenzijom i šokom. Učestalost kožnih manifestacija u obliku makularnog egzantema s kasnijom deskvamacijom je različita prema literaturnim podacima – od dominantnih do potpuno odsutnih. Može biti prisutan okularni i oralni eritem. Ishod ovisi o promptnosti uvođenja terapije. Mortalitet u djece je niži i iznosi 5–10%, a u odraslih je 30–80% (28-30). U terapijskom je smislu potrebno identificirati žarište te prema potrebi učiniti i kiruršku eksploraciju i liječenje. Terapija se sastoji od intravenske penicilinske terapije. Klindamicin je ne samo lijek izbora, već i profilaksa. Intravenski imunoglobulini neutraliziraju cirkulirajuće toksine.

*Alergijska urtikarija* je česta reakcija u hitnim stanjima nastalih od preosjetljivosti na lijekove. U najvećem broju slučajeva to je generalizirana, akutna alergijska reakcija na različite alergene koja zahtijeva hospitalizaciju. Prema epidemiološkim podaci-

ma iz 2008. godine Aleraj i Tomić navode da je 2008. godine hospitalizacija zbog urtikarije bila neophodna za 1423 bolesnika, 989 slučajeva alergijske astme, 296 angioneurotskih edema, 210 alergijskih kontaktnih dermatitisa, 100 alergijskih gastroenteritisa, 50 slučajeva medikamentnih osipa, 50 slučajeva anafilaktičnog šoka i 39 anafilaktičnog šoka od hrane (31). Stoga je vrlo važna organizacija zdravstvenog sistema i zdravstvena pomoć kod alergijskih bolesti. Potrebna je dobro organizirana hitna služba za rješavanje naglih anafilaktičnih reakcija i angioneurotskog edema.

## DIJAGNOSTIČKE METODE U HITNIM STANJIMA

U akutnim alergijskim reakcijama neophodno je provesti ovakav dijagnostički postupak:

- anamneza
- klinička slika i isključenje sličnih stanja u diferencijalnoj dijagnozi
- laboratorijske pretrage prema indikaciji: kompletna krvna slika, određivanje eozinofilnog kationskog proteina (ECP), triptaza, subklasa IgG (IgG4), specifični IgE, testovi određivanja imunoglobulina.

Određivanje ECP kao biljega upalne reakcije je bitno u astmi i prognozi bolesti. Triptaza se tijekom anafilaktične reakcije uzrokovane lijekovima, hranom ili otrovima insekata oslobađa kao i histamin. Povišena koncentracija triptaze može se dokazati unutar 3-6 sati od reakcije i pouzdan je biljeg anafilaktičnih reakcija.

Nakon regresije alergijske reakcije, ovisno o dijagnozi, provode se laboratorijska testiranja *in vitro*: 1. *mjerenje imunoglobulina E*, ukupni (radioimunosorbentni test – RIST), fluoroimuno test (FIA), fluoroenzimimuno test (FEIA), nefelometrijski test; specifični IgE (radioalergosorbentni test (RAST), radioalergosorbentni test na hidrofилnom polimer-nom nosaču – imunoCAP (CAP sistem RAST); 2. *mjerenje citokina* (enzimimuno test – ELISA, protočna citometrija, ELISPOT); 3. *mjerenje imunostani- stanica* (ukupan broj eozinofila u krvi, broj eozinofila u obrisku nosne sluznice, specifični limfociti T s testom limfocitne transformacije – LTT, test limfocitne aktivacije – LAT, test bazofilne aktivacije BAT i Tag TM tetramera); 4. *mjerenje medijatora oslobođenih u alergijskoj reakciji* (mjerenje ECP, mjerenje mastocitne triptaze, mjerenje histamina, mjerenje sulfoleukotriena – LTC4, LTD4, LTE4).

*In vivo* testovi se provode za ranu preosjetljivost: intrakutani, ubodni (*prick*) test, test ogrebotine (*scratch*), provokacijski test, a za kasne alergijske reakcije epikutani (*patch*) test.

## ZAKLJUČAK

Edukacija zdravstvenih djelatnika za hitnu intervenciju u alergologiji, postojanje dostupnih alergoloških ambulanti i službi gdje se provodi ispravna primjena antialergijskih lijekova preduvjet je smanjenja smrtnosti od alergijskih hitnih stanja i bolesti.

## LITERATURA

1. Aberer A. Allergological emergencies in dermatology. U: Lipozenčić J, ur. Hitna stanja u alergologiji i kliničkoj imunologiji. Priručnici SMU MF-a, Zagreb: Medicinska naklada Zagreb, 2001, 1
2. Mueller HL. Further experiences with severe allergic reactions to insect stings. *N Engl J Med* 1959; 261: 374-7.
3. Ring J, Messmer K, Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977; 1: 466-8.
4. Lipozenčić J, Marinović B, Jurakić Tončić R. Preosjetljivost na lijekove i medikamentni osipi. U: Lipozenčić J i sur, ur. Alergijske i imunosne bolesti, Zagreb: Medicinska naklada, 2010, 261-8.
5. Litt J. Litt's DERM Drug Eruptions & Reactions Manual. 16th ed. Informa Health care 2010, 688-94.
6. Ljubojević S, Lipozenčić J. Alergijske reakcije na ubode insekata i hitna intervencija. U: Lipozenčić J, ur. Hitna stanja u alergologiji i kliničkoj imunologiji u dermatovenerologiji. Biblioteka stalnog medicinskog usavršavanja iz obnove znanja s međunarodnim sudjelovanjem. "Hitna stanja u alergologiji i kliničkoj imunologiji u dermatovenerologiji", Zagreb, 25. i 26. listopada 2002, 17-21
7. Wolf R, Lipozenčić J, Davidovici BB. Severe acute complications of dermatologic therapies. U: Wolf R. Emergency Dermatology. Cambridge: Cambridge University Press, 2010, 168-77.
8. Hourihane JOB. Community management of severe allergies must be integrated and comprehensive and must consist of more than epinephrine. *Allergy* 2001; 56: 1023-5.
9. Marinović Kulišić S, Lipozenčić J. Anafilaksija. U: Lipozenčić J i sur, ur. Alergijske i imunosne bolesti, Zagreb: Medicinska naklada, 2010, 23-30.
10. Lieberman P, Camargo CA, Bohlke K i sur. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American Co-

llege of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 596-602.

11. Well LM, Lieberman P. Anaphylaxis: a review of 601 cases. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 2006; 97: 39-43.
12. Lipozenčić J, Basta Juzbašić A. Mastocitoze. U: Lipozenčić J i sur, ur. Alergijske i imunosne bolesti. Zagreb: Medicinska naklada, 2010, 207-14.
13. Sánchez-Borges M, Suárez-Chacón R, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. An update on oral anaphylaxis from mite ingestion. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 216-20; quiz 220-2, 306.
14. Lieberman P. Epidemiology of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8: 316-20.
15. Kumar, Teuber SS, Gershwin ME. Why do people die of anaphylaxis? *Clin Develop Immunol* 2005; 12: 281-7.
16. Chang Ch. Systemic mast-cell diseases. U: Gershwin ME, Naguwa SM. *Allergy and Immunology Secrets*. 2. izd., Mjesto izdanja?: Izdavač?, 2005, 302-15.
17. Avakian R, Flowers FP, Araujo OE, Ramos-Caro FA. Toxic epidermal necrolysis: a review. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 69-79.
18. Lipozenčić J, Milavec-Puretić V, Kotrulja L, Tomičić D, Štulhofer Buzina D. Toxic epidermal necrolysis due to cotrimoxazole. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 182-3.
19. Lipozenčić J, Jurakić Tončić R, Turčić R, Marinović B. Toxic epidermal necrolysis with fatal outcome by lansoprazole. *Curr Med Chem. Special Issue. Abstracts. 3rd International Conference on Drug Discovery and Therapy*. Dubai, February 7-10, 2011, 88.
20. Kawakami T, Fujita A, Takeuchi S, Muto S, Soma Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome: drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome induced by aspirin treatment of Kawasaki disease. *J Am Acad Dermatol* 2009;60: 146-9.
21. Lipozenčić J, Paštar Z. Preosjetljivost na hranu. U: Lipozenčić J i sur., ur. Alergijske i imunosne bolesti, Zagreb: Medicinska naklada, 2010, 199-206.
22. Lipozenčić J, Paštar Z: Dermatološke promjene u bolesnika u JIL-u. U: Jukić M, Gašparović V, Husedžinović I, Majerić Kogler V, Perić M, Žunić J, ur. *Intenzivna medicina*. Zagreb: Medicinska naklada, 2007, 1173-84
23. Chang WL, Yang YH, Wang LC, Lin YT, Chiang BL. Renal manifestations in Henoch-Schönlein purpura: a 10-year clinical study. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:1269-72.
24. Narchi H. Risk of long-term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schönlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review. *Arch Dis Child* 2005; 90: 916-20.
25. Martinon-Torres F, Iglesias Meleiro JM, Fernandez Sanmartin M, Rodriguez Nunez A, Martinon Sanchez JM. Recombinant human activated protein C in the treatment

of children with meningococcal purpura fulminans. *An Pediatr (Barc)* 2004; 61: 261-5.

26. Hamilton D, Harris MD, Foweraker J, Gresham GA Waterhouse-Friderichsen syndrome as a result of non-meningococcal infection. *J Clin Pathol* 2004; 57: 208-9.

27. Lipozenčić J, Wolf R. Life-threatening severe allergic reactions: urticaria, angioedema, and anaphylaxis. *Clin Dermatol* 2005; 23:193-205.

28. Parsonnet J, Hansmann MA, Delaney ML i sur. Prevalence of toxic shock syndrome toxin 1 - producing *Staphylococcus aureus* and the presence of antibodies to this superantigen in menstruating women. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4628-34.

29. Nelson C. Early recognition and treatment of staphylococcal and streptococcal toxic shock. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004; 17: 289-92.

30. Chuang YY, Huang YC, Lin TY. Toxic shock syndrome in children: epidemiology, pathogenesis, and management. *Paediatr Drugs* 2005; 7: 11-25.

31. Aleraj B, Tomić B. Epidemiologija alergijskih bolesti. U: Lipozenčić J i sur, ur. *Alergijske i imunosne bolesti*. Zagreb: Medicinska naklada, 2010, 13-22.

## S U M M A R Y

### ALLERGOLOGIC EMERGENCIES IN DERMATOLOGY - DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC PROCEDURES

J. LIPOZENČIĆ, B. MARINOVIĆ, P. TURČIĆ<sup>1</sup> and S. GREGURIĆ<sup>2</sup>

*University Department of Dermatology and Venereology, Zagreb University Hospital Center,*

*<sup>1</sup>School of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb and <sup>2</sup>Dr Sanja Gregurić*

*Specialist Dermatovenereologic Clinic, Zagreb, Croatia*

Emergencies in allergology and clinical immunology are quite common and pose a public health problem in Croatia and worldwide. Allergic reactions ranging from mild symptoms such as pruritus to generalized skin eruptions, gastrointestinal and respiratory symptoms to anaphylaxis with cardiovascular emergencies are very common. Reaction develops to inhalant substances, food and food ingredients, various foreign substances (blood, latex, etc.) and many other well known antigens and drugs which are frequent causes of anaphylactic reactions, asthma, generalized urticaria, angioedema. There are 35 different skin reactions induced by drugs through immune complexes, complement mediated reactions and direct histamine liberation (by opiates or dextran) and modulators of arachidonic acid metabolism (such as NSAID). Along with painful infiltrates, insect venom allergy manifests with disseminated exanthema and angioedema. Current diagnostic methods, especially therapeutic procedures for emergencies in concordance with the international consensus of the European Allergy White Paper, require the same procedure in clinical practice. Many patients with different allergic skin diseases are treated inappropriately, some are tested in active phase of the disease, during anti-allergic therapy, and some are administered corticosteroids and antihistamines longer than necessary. Sometimes, the treatment of emergencies requires a person experienced in intensive care medicine. However, any physician might be responsible for the treatment of acute symptoms in his office, and thus has to know the modalities and relevant drugs and treatment essentials. Anaphylactic reactions are rare, but every physician should be prepared for the worst. Due knowledge of the correct management should be a must for all of us. The most common emergencies require emergency treatment and diagnostic procedures upon disease regression.

**Key words:** anaphylaxis, allergologic emergencies, angioedema, drug reactions

## TREND POVEĆANE INCIDENCIJE ANGIOEDEMA BEZ URTIKARIJE - KLINIČKE OSOBITOSTI

ASJA STIPIĆ MARKOVIĆ i MARTINA JANŽEKOVIĆ<sup>1</sup>

*Odjel za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Sveti Duh, Zagreb i <sup>1</sup>Lječilište Topusko, Topusko, Hrvatska*

Angioedem (AE) bez urtikarije je bezbolni i ograničeni otok subkutanog ili submukoznog, rahlog intersticijskog tkiva koji nastaje brzo, u epizodama od nekoliko do više sati u obliku blijedih „jastučića“ u koži, mukoznom tkivu lica, usana, usne šupljine, ždrijela, larinksa i genitalija ali može zahvatiti i sluznicu gastrointestinalnog trakta. U kliničkoj praksi najčešće se angioedemu pripisuje alergijska etiologija što može biti pogrešno a standardna antialergijska terapija neučinkovita. AE se klasificiraju prema uzročnim medijatorima u bradikininске (hereditarni, stečeni, izazvan ACE inhibitorima), histaminske (alergijske) i AE posredovane mješavinom medijatora (pseudoalergijske reakcija na NSAID). Postoji i idiopatski AE čija je etiologija nepoznata. Incidencija AE je povećana pa je to najčešći razlog hospitalizacije od svih alergijskih bolesti. Incidencija angioedema posredovanog inhibitorima konvertaze angiotenzina I (ACEi) iznosi 0,1-0,7% i taj se oblik AE još nedovoljno često prepoznaje. Dijagnoza AE temelji se na anamnezi (hereditarni, pojava nakon 4. dekade života, ekspozicija alergenima, uzimanju ACEi) te na laboratorijskim nalazima serumskog C1Inh ili njegove funkcije. Kod tipa 1 HAE i razina C1Inh i njegova funkcionalna sposobnost je manja od 50%, a kod tipa 2 HAE razina C1Inh je uredna, a funkcionalna sposobnost slaba. Angioedem posredovan ACEi dokazuje se pojavom AE kod terapije, a regresijom nakon izostavljanja lijeka. Teške atake AE liječe se koncentratom C1Inh te ikatibantom, selektivnim blokatorom bradikininских receptora B2. Profilaksa se provodi atenuiranim androgenima (danazol, stanazolol, oksandrolon) ili fibrinolitikima.

**Ključne riječi:** angioedem, bradikinin, urtikarija, ACEi, C1Inh

**Adresa za dopisivanje:** Doc. dr. sc. Asja Stipić Marković, dr. med.  
Odjel za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju  
Klinika za unutrašnje bolesti  
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu  
KB Sveti Duh  
Sv. Duh 64  
10000 Zagreb, Hrvatska

### UVOD

Angioedem (AE) je bezbolni i ograničeni otok subkutanog ili submukoznog, rahlog intersticijskog tkiva. Nastaje brzo, u epizodama od nekoliko do više sati, najčešće je asimetričan i neovisan o utjecaju gravitacije. Posljedica je ekstravazacije tekućine kroz povećano propusne krvne žile što je posredovano vazoaktivnim medijatorima. Javlja se u obliku blijedih „jastučića“ u koži, mukoznom tkivu lica, usana, usne šupljine, ždrijela, larinksa i genitalija, ali može zahvatiti i sluznicu gastrointestinalnog trakta. Nakon rezolucije AE ne ostavlja posljedice u zahvaćenom tkivu, ali akutne epizode mogu biti potencijalno opasne ako su lokalizirane na glasnica i jeziku.

### EPIDEMIOLOGIJA

Brojne studije navode da je incidencija angioedema posredovanog inhibitorima konvertaze angiotenzina I (ACEi) 0,1-0,7 % (prema nekim autorima i do 6%) (1). Porast primjene ACEi povezuje se s većom prevalencijom AE u jedinicama hitnog prijma (2). Smatra se da tom tipu pripada 20-40% svih nehereditarnih AE koji se tretiraju u hitnom prijmu, a da bi zbog česte neprepoznatosti tog problema realne brojke mogle biti i veće (3-5). U jednoj šestogodišnjoj studiji nađeno je da je 60% svih AE koji su zahtijevali hospitalizaciju, a lokalizirani su na usnama i jeziku, uzrokovano ACEi (6). ACEi su vodeći uzrok AE posredovanih lijekovima (7,8).



## MEHANIZAM NASTANKA ANGIOEDEMA

Prema uzročnim medijatorima, AE se mogu klasificirati u tri skupine: 1) bradikininski angioedemi, 2) histaminski angioedemi i 3) AE posredovani mješavinom medijatora u pseudoalergijskoj reakciji. Osim navedenih, može se razlikovati i skupina idiopatskih angioedema patogenetski mehanizam kojih nije jasan (tablica 1).

tori glatkih mišića te povećavaju propusnost krvnih žila. Bradikinin djeluje na B1 receptore (javljaju se kao rezultat ozljede tkiva) za koje se pretpostavlja da imaju ulogu u kroničnoj boli, te u upalnim procesima (9). B2 receptori su konstitutivno izraženi i sudjeluju u vazodilatacijskoj ulozi bradikinina (10). Kinini također aktiviraju enzim fosfolipazu koja povećano otpušta arahidonsku kiselinu iz membrana stanica nakon čega arahidonska kiselina postaje

Tablica 1.

### Klasifikacija angioedema

Tip AE	Hereditarni	Stečeni	Izazvan lijekovima	Alergijski	Pseudoalergijski	Idiopatski
Uzroci	mutacija gena za C1-INH	teške i/ili kronične bolesti	ACE inhibitori	alergen	NSAID i drugi lijekovi	nepoznati
Medijatori	br a d	i k i	n i n	histamin	razni	nepoznat

Nakupljanje tekućine u tkivu posljedica je stimulacije receptora na endotelnim stanicama kapilara i venula, što dovodi do njihove dilatacije i povećane propusnosti, te izlaska plazme u okolno tkivo. Razlikovanje AE na temelju uzročnih medijatora važno je zbog terapijskih odabira.

### Kininsko-kalikreinski sustav

Kininsko-kalikreinski sustav je slabo definirana skupina velikih i malih proteina uz skupinu enzima u krvi, koji sudjeluju u upalama, kontroli krvnog tlaka, koagulaciji krvi i prijenosu boli. Kinini su skupina bioloških izrazito aktivnih polipeptida sastavljenih od 9 do 11 aminokiselina. Nastaju iz plazmatskog, inertnog proteina kininogena djelovanjem serumskih ili tkivnih enzima, nazvanih kalikreanima. Kalikreini nastaju djelovanjem koagulacijskog faktora XIIa na aktivaciju prekalikreina (sl.

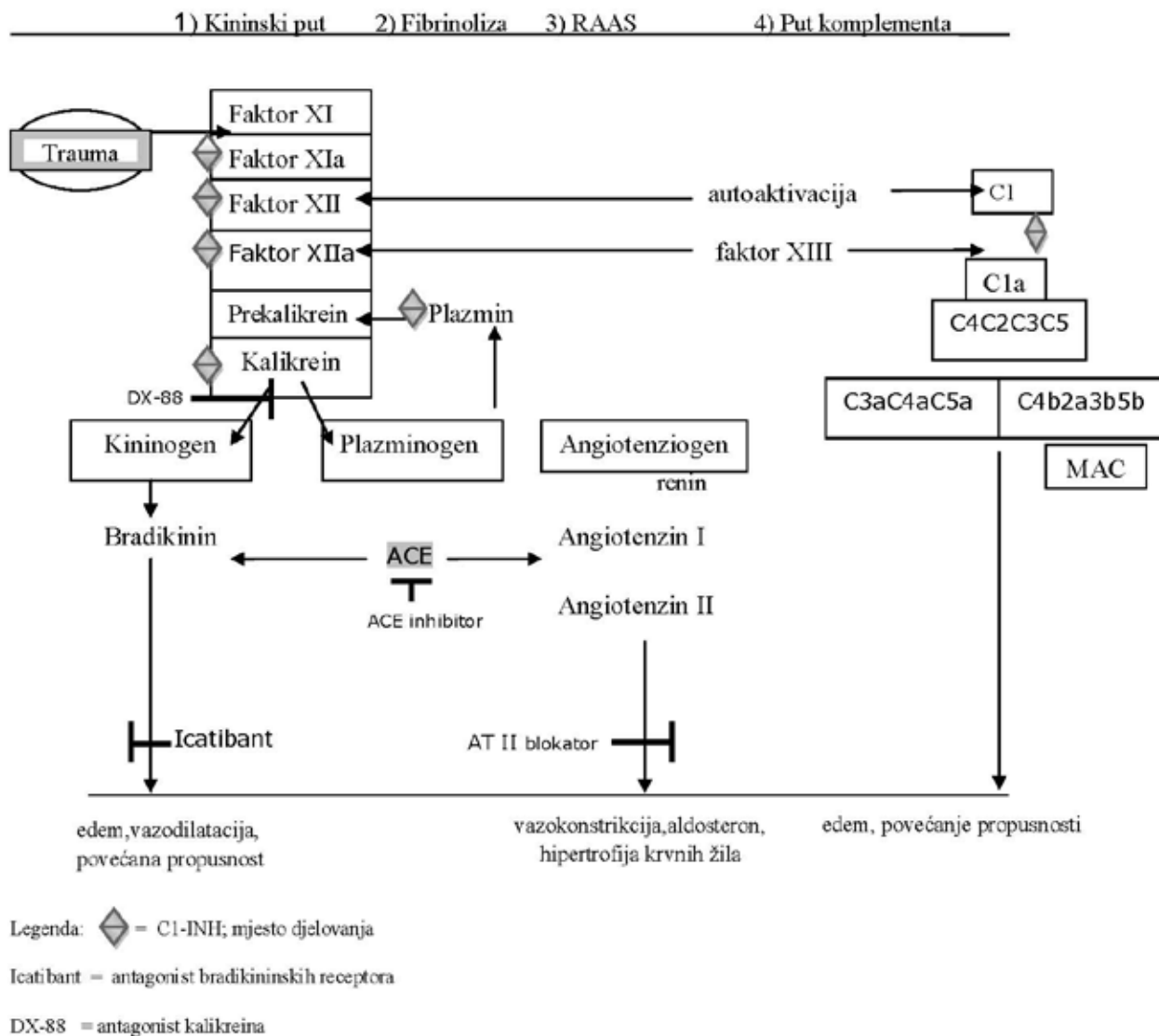
supstrat za stvaranje prostaglandina E2 (PGE2). U razgradnji bradikinina sudjeluju 3 kinaze: angiotenzin-konvertirajući enzim (ACE), aminopeptidaza p (APP) i karboksipeptidaza N (CPN) koji ga cijepaju na mjestima 7-8, 1-2, 8-9 (11,12). Uloga kininsko-kalikreinskog sustava u bolestima nije potpuno jasna i zbog povezanosti s upalnim stanjima i patogenezom visokog krvnog tlaka intenzivno se istražuje.

Otpuštanje bradikinina je fiziološki regulirano s više inhibitora. C1 inhibitor je najvažniji fiziološki inhibitor plazmatskog kalikreina, faktora XIa, faktora XIIa, proteaza u fibrinolizi i proteina komplemnog puta, što ga čini regulatorom tih međusobno povezanih proinflamacijskih putova (sl. 2). Deficitom C1- INH, kalikreinu iz plazme je „dozvoljeno“ da se aktivira što vodi produkciji bradikinina. Drugi važan inhibitor medijatora krvi je ACE (Angiotensin Converting Enzyme), aktivator angiotenzina. Inhibicija njegove aktivnosti, npr. u terapiji hipertenzije, dovodi do smanjene konverzije angiotenzina I u vazokonstriktorni angiotenzin II. Paralelno s učinkom na RAAS (Renin-Angiotenzin-Aldosteron Sustav) očituje se učinak na smanjenje degradacije bradikinina. Veće koncentracije bradikinina u nekih osoba dovode do simptoma suhog kašlja, dok se u drugih javljaju bradikininski angioedemi, potencijalno opasni, lokalizirani otoci regije glave i vrata. Prema nekim autorima povoljan učinak ACE inhibitora na arterijsku hipertenziju, ventrikularni remodeling nakon infarkta miokarda i dijabetičku nefropatiju posljedica su njihovog učinka na kininsko-kalikreinski sustav. Kada je zbog djelovanja ACEi povećana razina bradikinina u krvi, uključuju se paralelni metabolički putovi koji tu razinu pomalo smanjuju. Jedan od enzima u tim putevima je aminopeptidaza P. Osobe koje



Sl. 1. Stvaranje bradikinina u kininsko-kalikreinskom sustavu

1). Važni kinini kao bradikinin (peptid od 9 aminokiselina) i kalidin poznati su proupalni medijatori jer djeluju kao lokalni vazodilatatori, bronhokonstrik-



Sl. 2. Zahvatna mjesta inhibitornog djelovanja C1-INH i ACE u međusobno povezanim proinflamatornim putovima: 1) kalikreinsko- kininskog sustava, 2) fibrinolize, 3) RAAS i 4) sustava komplementa

imaju genetske defekte u tom metabolizmu nositelji su rizika razvoja neželjenih edema kada se razina bradikinina djelovanjem ACEi poveća. To potvrđuje nalaz niže koncentracije aminopeptidaze P u bolesnika s angioedemom i terapijom ACEi.

### KLINIČKE KARAKTERISTIKE BRADIKININSKIH ANGIOEDEMA

Angioedemi koji se razvijaju postupno, tijekom cijelog dana ili možda dana i po, a koji i regrediraju prolongirano, tijekom 2 ili čak 4 dana, suspekti su na bradikininsku etiologiju. Veza između nastalih

simptoma i mogućeg uzroka nije uvijek očita kao npr. kod angioedema izazvanih ACE inhibitorima koji se mogu pojaviti tek tjedan dana nakon uvođenja lijeka ili tek nakon povećanja doze, a nekad i tek nakon više godina liječenja. Slično je s hereditarnim angioedemima kada je negativna obiteljska anamneza. Kod bradikininskih AE tipičan je slab učinak terapije antihistaminicima, kortikosteroidima i adrenalinom.

Među bradikininskim angioedemima treba razlikovati tri etiološke skupine: 1) hereditarni AE, 2) stečeni bradikininski AE i 3) bradikininski AE induciran lijekovima.

Tablica 2

Čimbenici povišenog rizika za nastanak angioedema posredovanog ACEi

Stupanj rizika	Bolesnici	Referenca
3-4 x	pripadnici crnačke rase	18
4 x	bolesnici s osipom u anamnezi	18
1,5 x	bolesnici stariji od 65 godina	18
oko 2 x	bolesnici sa sezonskim alergijama	18
14 x	u bolesnika tijekom prvog tjedna terapije ACEi	18
50% više	ženski spol	33
24x	bolesnici s kardijalnim transplantatom, imunosupresija	34
5x	bolesnici s transplantiranim bubregom	34
	pušači	32
	bolesnici s idiopatskim angioedemom	
	alergija na plodove mora	

### Hereditarni angioedem

Hereditarni angioedem (HAE) posljedica je nasljednih defekata gena koji kodiraju C1-inhibitor ili druge proteine u kininskom putu kao npr. aminopeptidazu P. Iako se angioedemi pojavljuju od djetinjstva, najčešće se AE dijagnosticira u pubertetu i ranoj mladosti, kada se atake u trajanju 2-4 dana javljaju nakon trauma, infekcija, emocionalnih stresova i zubarskih intervencija a intenzitet se povećava menstruacijama i ovulacijama. HAE se često viđaju u više članova obitelji koji autosomno dominantno nasljeđuju mutacije gena za C1-inhibitor. Frekvencija javljanja edema varira pa se u trećina bolesnika javlja više od 12 epizoda godišnje, 40% bolesnika ima od 6 do 11 epizoda u godini, a trećina bolesnika doživi manje epizoda ili čak nemaju simptome. U najvećeg broja bolesnika (70-80%) javljaju se abdominalni grčevi, a uz to i mučnina, povraćanje i proljev. Nespecifična abdominalna simptomatologija može voditi do pogrešne dijagnoze pa su zabilježene i nepotrebne kirurške intervencije. Ataku otoka larinksa imalo je 50% bolesnika barem jedamput u životu. Laringealni edem može brzo, tijekom manje od 4 sata, progredirati do potpune laringealne opstrukcije koja može biti fatalna.

Zbog potreba dijagnostičkog postupka važno je razlikovati tri oblika poremećaja funkcije i sinteze C1 inhibitora: 1) niska koncentracija serumskog C1-inhibitora, 2) C1-inhibitor u serumu je normalan, a njegova je funkcija poremećena, 3) estrogenski, nasljedni HAE, gdje je koncentracija C1-inhibitora normalna, mutacija gena pogađa aktivnost faktora XII, a u mehanizam nastanka edema uključeni su

aminopeptidaza P i ACE zbog kojih se razina bradikinina ne smanjuje.

### Stečeni bradikininski angioedem

Teške bolesti u starijih osoba, kao npr. neoplazme B stanica, autoimune bolesti te druge bolesti u kojima dolazi do deficita C1 inhibitora ili poremećaja njegove funkcije mogu dovesti i do pojave angioedema. Najčešći uzrok je abnormalna produkcija različitih autoantitijela.

### Angioedem izazvan ACE inhibitorima

Za razliku od AE uzrokovanih histaminom, angioedemi izazvani inhibitorima ACE(AIIA) obično dolaze izolirano, bez urtikarija i/ili svrbeža, nerijetko uz lokalnu bol, osjetljivost i nelagodu. Najčešća lokalizacija su jezik i mukozne membrane orofarinksa i periorbitalno/perioralna regija. Rjeđe lokalizacije su očni kapci, obrazi, nos, GIT (crijeva) i genitalno područje.

Bolesnici su obično stariji i bez „alergijske povijesti bolesti“. AE nije povezan s kašljem koji je mnogo češća neželjena sporedna pojava te terapije. Tipično mjesto lokalizacije su usne, jezik, usna šupljina, ždrijelo, farinks i subglotično područje. Može se javiti i edem tankog crijeva a na CT abdomena vidi se dilatiranu i zadebljanu stijenku i ascites. Ovu etiologiju treba uzeti u obzir diferencijalno-dijagnostički kada se zbog nejasnog stanja u abdomenu indicira kirurški zahvat.

Angioedem se može javiti unutar jednog tjedna od početka terapije ACEi, ali i tek nakon povećanja doze ili nekoliko godina kasnije, odnosno tijekom cijelog vremena uzimanja terapije. Ovisno o vremenu nastanka, AIIA možemo podijeliti na rane i zakašnjele. Rani se najčešće javljaju u prvom tjednu terapije gdje je incidencija povećana za 14 puta (13,14). Povećani rizik perzistira tijekom prvog mjeseca terapije u do 9 puta većoj incidenciji (14). Zakašnjeni AE javljaju se nakon dužeg vremena pod terapijom, nekada i godina. Do 30% AIIA nastane mjesecima i/ili godinama (i do 7 godina) nakon početka terapije (1,15). Važna značajka AIIA je recidiv. Zbog neprepoznavanja uzroka pacijenti imaju multiple epizode, nastavljaju uzimati lijek što dovodi do sve učestalije incidencije težih i životno ugrožavajućih simptoma. Prestanak terapije je u većini slučajeva dovoljan za povlačenje simptoma, iako je prema nekim ispitivanjima rizik od stvaranja angioedema visok još nekoliko mjeseci. Opisan je slučaj pacijenta koji je tijekom 3 godine 18 puta bio otpušten iz bolnice bez promjene terapije sve dok se nije posumnjalo na AIIA (16). Jedna studija iz Arkansasa, SAD pokazala je da u 29% hospitaliziranih pacijenata AIIA nije bio prepoznat pa se nastavilo s uzimanjem terapije i nakon otpusta iz bolnice (5). Incidencija AIIA nije povezana s određenim ACEi, dužinom terapije, dozom ili dodatnom medikacijom. Tolerancija na jedan ACEi ne isključuje rizik stvaranja AE pri promjeni terapije na drugi ACEi. Postoje neki rizični čimbenici koji su razlog češće pojave AE pri uzimanju ACEi kod nekih bolesnika (tablica 2).

potrebna u 5-16% hospitaliziranih (20, 21), a zabilježena su 4 smrtna ishoda od kojih dva nisu bila povezana s uporabom ACEi (17). Prije dva desetljeća je incidencija intubiranih bolesnika s AIIA bila 22% a ukupni mortalitet 11% (17). U prošlom desetljeću mortalitet je dramatično pao, najvjerojatnije zbog rane terapijske intervencije. Osim toga, veliki broj epizoda AIIA je blažeg stupnja i regredira nakon izostavljanja lijeka.

Visceralni angioedem (AIAI, engl. ACEi Induced Angioedema of the Intestine), uz simptome abdominalnih kolika, povraćanja, diareje i ascitesa (povremeno i edemom lica i/ili orofarinksa) rjeđa je pojava u AIIA (22). Diferencijalno-dijagnostički treba uzeti u obzir ovu etiologiju kod ponavljajućih abdominalnih kolika kojima se ne može naći uzrok i indiciranog kirurškog zahvata zbog nejasnog stanja u abdomenu. AIAI se dijagnosticira isključenjem drugih uzroka i regresijom simptoma nakon prestanka uzimanja lijeka. Ultrazvuk i/ili CT abdomena imaju važnu ulogu u ranoj dijagnostici i preveniranju nepotrebnih kirurških zahvata. Taj oblik AE češće se javlja u žena što se dovodi u vezu s estradiolom. Opisani su slučajevi akutnog abdomena i subileusa (23, 24).

Primjena ACEi ne preporuča se bolesnicima s epizodama angioedema otprije, bez obzira na njegovu etiologiju ili oblik.

Tablica 3.

*Laboratorijska dijagnostika bradikininskih angioedema određivanjem komponenti komplementa*

	Hereditarni Tip I	Hereditarni Tip II	Hereditarni Tip III	Stečeni AE
Koncentracija C1 inh	niska	norm./visoka	norm	niska
Funkcija C1 inh	slaba	slaba	norm	slaba
Koncentracija C4	niska	niska	norm	niska
Koncentracija C1q	norm	norm	norm	niska

Edem jezika je najčešći nalaz kod AIIA i to može zahtijevati ili dužu opservaciju ili hospitalizaciju. U oko 13-22% bit će potrebna intervencija, ako je zahvaćen larinks i gornji dišni putevi. Životno ugrožavajući AE gornjeg dišnog puta javlja se u oko 25-39% svih AIIA (4,17). Neke epizode mogu biti rezistentne na terapiju pa čak i fatalne (18,19). Studije pokazuju da je hospitalizacija bolesnika s razvijenim AIIA bila neophodna u gotovo polovici slučajeva (17,20). Intubacija ili traheostomija bila je

## ANGIOEDEMI POSREDOVANI MEDIJATORIMA MASTOCITA

Angioedemi koji se jave naglo, nekoliko minuta nakon ekspozicije alergenu, do punog opsega se razviju tijekom nekoliko sati a regrediraju tijekom jednog do dva dana, tipična su slika alergijske reakcije ranog tipa i edema posredovanog medijatorima mastocita. Mastociti su proupalne stanice

citoplazme ispunjene granulama bogatim vazoaktivnim medijatorima (histamin, leukotrijeni, prostaglandini i drugi). Medijatori dopijevaju u okolno tkivo degranulacijom mastocita ili otpuštanjem bez degranulacije. Mastociti su središnja izvršna stanica u alergijskoj reakciji prvog oblika (histaminski angioedemi), ali i u pseudoalergijskim bolestima provociranim nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAID). U potonjim bolestima mastociti su, i bez provokacije, stalno aktivirani, pojačano je eksprimiran enzim sintaza leukotrijena C4 (LTC4S), otpuštaju lipidne medijatore a da se ne degranuliraju (angioedemi su posredovanim mješavinom medijatora). Treći način na koji se otpuštaju mastocitni medijatori je direktna, fizikalna degranulacije stanice (tzv. nespecifična histaminoliberacija).

## DIJAGNOSTIKA ANGIOEDEMA

Određivanjem komponenti komplementa mogu se razlikovati podtipovi bradikininskih angioedema (tablica 3). U bolesnika koji imaju dokazan HAE ponavljanje koncentracije C1 inhibitora nije potrebno. Ne postoji test kojim bi se moglo otkriti pacijente koji će razviti AIIA. Potvrđivanje dijagnoze temelji se na anamnezi, potvrđenoj ingestiji ACEi, isključenjem drugih uzroka i regresijom simptoma nakon ukidanja lijeka. Ponekad se koristi ljestvica vjerojatnosti Naranjo. U nekim su studijama tijekom epizode AIIA, nađene 7,3 puta veće vrijednosti CRP-a, 1,5 put veće vrijednosti fibrinogena i 12 puta više bradikinina u plazmi od normale (25,26,27).

## DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA ANGIOEDEMA

Prema literaturnim podacima u oko 38% slučajeva nije se mogao naći uzrok angioedema, 23% su nasljedni edemi, u 11% uzrok su ACEi, 7% su povezani s drugim bolestima (infekcija, autoimune bolesti), 2% su posljedica stečene deficijencije C1 inhibitora, a 3% su ostali tipovi angioedema. Diferencijalno dijagnostički treba isključiti sljedeće bolesti: kožne edeme razne druge etiologije, alergijski kontaktni dermatitis (vidljive promjene na koži, obično prisutna bol i pečenje), celulitis (povišena temperatura izraziti eritem), limfedem (najčešće povezan s rozaceom, promjene kože), edem kapaka, autoimune bolesti, hipotireozu, hipertireozu, sindrom vene kave i tumore.

## LIJEČENJE ANGIOEDEMA

Liječenje angioedema se primjenjuje akutno ali i profilaktički s ciljem sprječavanja pojave ili smanjenja frekvencije AE. U akutnim atakama primarni je cilj izbjeći intubaciju ili traheotomiju, ili ih primijeniti na vrijeme.

### *Liječenje akutnih ataka*

Alergijske reakcije, a osobito anafilaksija, brzog su nastanka i potencijalno opasne. Kod angioedema i kompromitiranog disanja te cirkulatornog kolapsa adrenalin se mora primijeniti bez odgađanja bez obzira na to što nema etiološke dijagnoze. Anafilaktička reakcija liječi se prema Smjernicama za liječenje anafilaktičnog šoka djece i odraslih Radne skupine Hrvatskog društva za alergologiju i kliničku imunologiju (28). Terapija prvog izbora je adrenalin a uz to kortikosteroidi i antihistaminici. Najbrži je početak djelovanja antihistaminika prve generacije npr. difenhidramin 25-50 mg svakih 6 sati, ali se može primijeniti i druga generacija blokatora H1 receptora koji nemaju sedirajuće djelovanje. Metilprednizolon u dozi od 40 mg adekvatna je inicijalna terapija.

*Hereditarni angioedem.* U akutnim atakama HEA postoji nekoliko terapijskih izbora: 1) rekombinantni ili pročišćeni C1 inhibitor plazme, 2) blokator bradikininskih receptora (ikatibant) i 3) inhibitor kalikreina u plazmi (ekalantid) (29).

### *1. Nadoknada manjka C1 inhibitora*

Nadoknada manjka C1 inhibitora provodi se primjenom rekombinantnog proteina ili proteina iz pročišćene plazme što je komercijalno dostupno. Standardne doze komercijalnih preparata su:

- Berinert (odobren od FDA u listopadu 2009. za edem lica i gastrointestinalnog trakta) - 1,300 j. (20 j/kg), intravenski, samo 1X (maksimalna doza)
- Cinryze - 1,500 j. (20 j/kg) intravenski, samo 1X (maksimalna doza)
- Rekombinantni C1 inhibitor - 1,500 j. (20 j/kg) intravenski, samo 1X (maksimalna doza)

### *2. Blokator bradikininskih receptora tipa 2*

Ikatibant (Firazyf), blokator bradikininskih receptora, je mali sintetski peptid od 10 aminokiselina, registriran u EU. Zbog svoje sličnosti sa strukturom bradikinina specifično se i selektivno natječe za receptore tipa 2. Supkutano primijenjena, samo jedna doza od 30 mg u 3 mL, brzo prekida razvoj kutanih,

laringealnih i intestinalnih edema te sprječava nove pojave, isključujući vezanje bradikininina. Ikatibant je indiciran je u HAE tipa I i II. U slučaju laringealnih edema prvo olakšanje simptoma javlja se već nakon 36 minuta. Srednja se vrijednost vremena trajanja edemske atake skraćuje i kod liječenja ikatibantom iznosi 10 sati u usporedbi s traneksamičnom kiselinom (analog epsilon aminokaprinske kiseline) gdje edemi traju 51 sat. Primjenom ikatibanta najčešće nema potrebe za dodatnim lijekovima što se uobičajeno primjenjuju u atakama HEA: analgeticima, antiemetičima, antihistaminicima, atenuiranim androgenima, koncentratima C1 inhibitora, kortikosteroidima, inhibitorima protonske pumpe, traneksamičnom kiselinom. Jedna doza lijeka najčešće je dovoljna za tretman atake.

### 3. Inhibitor kalikreina u plazmi

Nedavno je FDA odobrila inhibitor plazmatskog kalikreina ekalantid (ecallantide-Kalbitor) samo za liječenje akutnih ataka HEA. Ecallantide primijenjen supkutano djeluje brzo smanjujući trajanje epizode angioedema kada je primijenjen 2-4, pa čak i do 6 sati nakon pojave simptoma. Učinak je bio značajno bolji od skupine placebo u kojoj je bilo potrebno i do 24 sata da se postigne kompletna ili gotovo kompletna kožna remisija. Skraćivanje epizoda grčevitih bolova u abdomenu koji mogu perzistirati i do tri dana, reduciranje drugih simptomatskih lijekova kao npr. analgetika te skraćivanje boravka u bolnici, napredak je u tretiranju bolesnika. Najozbiljnija nuspojava ekalantida je anafilaksija pa se lijek može primjenjivati samo u zdravstvenim ustanovama osposobljenima za njeno liječenje.

Adrenalin koji se često daje kod edema bilo koje etiologije može nekada imati prolaznu korist u bolesnika s akutnom atakom HAE, dok su antihistaminici i sistemski kortikosteroidi neučinkoviti.

Svježe smrznuta plazma, koju se u prošlosti više primjenjivalo, paradoksalno, može generirati nove količine bradikininina pa dovesti i do egzacerbacije. Zbog toga se prednost daje primjeni C1 inhibitora, blokatorima bradikinininskih receptora i inhibitorima kalikreina

### Profilaksa hereditarnog angioedema

Za kvalitetu života bolesnika važno je smanjenje frekvencije ili potpuni izostanak edema. Također bitnu ulogu ima i smanjenje izostanaka s posla kao i broj dana kada npr. oticanja ruku otežavaju funkciju, a oticanja stopala nošenje obuće. Profilaksa angioedema znači manje narkotika i antiemetika

u hitnoj službi zbog abdominalnih kolika te bolje podnošenja kontracepcijskih pilula.

Nekoliko je profilaktičkih lijekova i to: 1) atenuirani androgeni, 2) antifibrinolitici (epsilon aminokaprinska i traneksamična kiselina) i 3) C1 inhibitori.

### 1. Atenuirani androgeni

Dugotrajna primjena atenuiranih androgena (danazol – modificirani testosteron, 50-400 mg peroralno, oksandrolon i stanozolol - sintetski steroidi dobiveni iz dihidrotosterona i testosterona) može smanjiti broj ataka na prihvatljivu mjeru, ali ima neprihvatljive neželjene reakcije i/ili neadekvatnu učinkovitost. Bolesnici izbjegavaju uzimanje androgena koji u nekih dovode do promjene raspoloženja, povećanja tjelesne težine, facijalnog hirzutizma i menstrualnih abnormalnosti (dismenoreja), kao i abnormalnosti jetrenih testova i serumskog kolesterola. Androgene treba izbjegavati u djece i trudnica koje trebaju dugotrajnu profilaksu.

### 2. Antifibrinolitici

Ako primjena dvaju različitih androgena u malim dozama nije podnošljiva za postizanje dugotrajnog profilaktičkog učinka može se pokušati antifibrinolitikima (traneksamična kiselina i epsilon aminokaprinska kiselina). Danas se ti lijekovi sve manje koriste, jer povećavaju rizik tromboze, grčeva mišića, mialgija i dovode do porasta mišićnih enzima. Antifibrinolitici ne utječu značajnije na broj ataka. Doza za odrasle je 1-1,5 g 3-4 puta dnevno.

### 3. Nadoknada manjka C1 inhibitora

Nadoknada C1 inhibitora korisna je i u dugotrajnoj profilaksi kao i u akutnoj ataki, kako je već opisano. Svježe smrznuta plazma je u dugotrajnoj profilaksi nekorisna.

### Angioedem uzrokovan ACEi i blokatorima receptora angiotenzina

Kod pojave edema u bolesnika na terapiji ACEi, lijek treba izostaviti. Nakon toga se simptomi povuku u roku 24-48 sati. Treba imati na umu da rizik recidiva može zaostati još nekoliko mjeseci. Primjena ATII blokatora sigurna je alternativa u većine bolesnika koji su imali edem uz ACE inhibitore. U vrlo malog broja osoba edem se može javiti i na blokatore ATII s iznimkom telmisartana pri primjeni kojeg još nije zabilježen ni jedan slučaj. Učinkovitost primjene antihistaminika i glukokortikoida u toj skupini AE nije dokazana. Opisana su dva slučaja uspješne primjene svježe smrznute plazme. U jednoj maloj

studiji Bas i sur. su liječili ikatibantom akutne edeme izazvane ACEi (30). Simptomi su regresirali u roku od 4 sata dok je prema retrospektivnim podacima kod bolesnika liječenih metilprednizolonom i klemastinom za regresiju simptoma trebalo 33 sata. Zaključak je autora da u ovom obliku AE terapija ikatibantom može biti učinkovita.

#### *Idiopatski angioedem (bez urtikarije).*

Iako alergijska etiologija u tom obliku angioedema nije dokazana empirijski se u inicijalnoj terapiji preporuča primjena cetirizina i desloratadina 2 puta/dan. Primijećeno je da oko 86% bolesnika reagira na tu terapiju, dok se ostali ne poboljšavaju niti nakon dodavanja kortikosteroida (31).

### L I T E R A T U R A

1. Byrd JB, Adam A, Brown NJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006; 26: 725-37.
2. Messerli FH, Nussberger J. Vasopeptidase inhibition and angio-oedema. *Lancet* 2000;356:608-609. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02596-4.
3. Agah R, Bandi V, Guntupalli KK. Angioedema: the role of ACE inhibitors and factors associated with poor clinical outcome. *Intensive Care Med* 1997; 23: 793-6.
4. Sarkar P, Nicholson G, Hall G. Brief review: Angiotensin converting enzyme inhibitors and angioedema: anesthetic implications. *Can J Anesthesiol* 2006; 53: 994-1003. doi: 10.1007/BF03022528
5. Golden WE, Cleves MA, Heard JK, Brasher R, McKinney P, Johnston JC. Frequency and recognition of angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioneurotic edema. *Clin Perform Qual Health Care* 1993; 1: 205-7.
6. Williams-Johnson JA, Hemmings S, Williams EW, Channer G, McDonald AH. Six years experience of angioedema at the University Hospital of the West Indies. *West Indian Med J* 2007; 56: 278-81.
7. Adebayo PB, Alebiolu OC. ACE-I induced angioedema: a case report and review of literature. *Cases J* 2009; 2: 7181doi:10.4076/1757-1626-2-7181.
8. Vleeming W, van Amsterdam JG, Stricker BH, de Wildt DJ. ACE inhibitor-induced angioedema: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1998; 18: 171-88. doi: 10.2165/00002018-199818030-00003.
9. McLean PG, Ahluwalia A, Perretti M. "Association between kinin B(1) receptor expression and leukocyte trafficking across mouse mesenteric postcapillary venules. *J Exp Med* 2000; 192: 367-80. doi: 10.1084/jem.192.3.367. PMID 10934225.
10. Duchene J, Lecomte F, Ahmed S i sur. "A novel inflammatory pathway involved in leukocyte recruitment: role for the kinin B1 receptor and the chemokine CXCL5". *J Immunol* 2007; 179: 4849-56. PMID 17878384.
11. Dendorfer A, Wolfrum S, Wagemann M, Qadri F, Dominiak P. Pathways of bradykinin degradation in blood and plasma of normotensive and hypertensive rats. *Am J Heart Circ Physiol.* 2001; 280: H2182-8. PMID 11299220 .
12. Kuoppala A, Lindstedt KA, Saarinen J, Kovanen PT, Kokkonen JO. Inactivation of bradykinin by angiotensin-converting enzyme and by carboxypeptidase N in human plasma. *Am Heart Circ Physiol* 2000; 278: 1069-74. PMID 10749699
13. Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J, Casale T, Kaplan A, Corren J. Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. *Arch Intern Med* 2005;165:1637-42. doi: 10.1001/archinte.165.14.1637.
14. Byrd JB, Adam A, Brown NJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006; 26: 725-37.
15. Roberts DS, Mahoney EJ, Hutchinson CT, Aliphass A, Grundfast KM. Analysis of recurrent angiotensin converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Laryngoscope.* 2008; 118: 2115-20.
16. Finely CJ, Silverman MA, Nunez AE. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: still unrecognized. *Am J Emerg Med* 1992; 10: 550-2.
17. Slater EE, Merri DDI, Guess HA i sur. Clinical profile of angioedema associated with ACE inhibitors. *JAMA* 1988; 260: 967-70.
18. Dean DE, Schultz DL, Powers RH. Asphyxia due to angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor mediated angioedema of the tongue during the treatment of hypertensive heart disease. *J Forensic Sci* 2001; 46: 1239-43.
19. Cupido C, Rayner B. Life-threatening angio-oedema and death associated with the ACE inhibitor enalapril. *S Afr Med J* 2007; 97: 244-5.
20. Brown NJ, Snowden M, Griffin MR. Recurrent angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *JAMA* 1997; 278: 232-3.
21. Cohen EG, Soliman AMS. Changing trends in angioedema. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001; 8: 701-6.
22. Oudit G, Girgrah N, Allard J. ACE inhibitor-induced angioedema of the intestine: Case report, incidence, pathophysiology, diagnosis and management. *Can J Gastroenterol* 2001; 15: 827-32.
23. Tojo A, Onozato ML, Fujita T. Repeated subileus due to angioedema during renin-angiotensin system

blockade. *Am J Med Sci* 2006; 332: 36-8.

24. Dupasquier E. A rare clinical form of angioneurotic edema caused by enalapril: acute abdomen. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994; 87: 1371-4.

25. Bas M, Hoffmann TK, Bier H, Kojda G. Increased C-reactive protein in ACE-inhibitor-induced angioedema. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59: 233-8.

26. Bas M, Kojda G, Bier H, Hoffmann TK. ACE inhibitor-induced angioedema in the head and neck region. A matter of time? *HNO* 2004; 52: 886-90.

27. Nusseberger J, Cugno M, Amstutz C i sur. Plasma bradykinin in angioedema. *Lancet* 1998; 351: 1693-7.

28. Radna skupina Hrvatskog društva za alergologiju i kliničku imunologiju. Liječenje anafilaksije i anafilaktičkog šoka – Hrvatske smjernice. Zbornik radova Prvog kongresa hrvatskih alergologa i kliničkih imunologa, Zagreb, 2009, 180-7.

29. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL i sur. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy*

*Clin Immunol* 2009; 124: 801-8. PMID: 19767078

30. Bas M, Greve J, Stelter K i sur. Therapeutic efficacy of Icatibant in angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: A case series. *Ann Emerg Med* 2010; 56: 278-82.

31. Zingale LC, Beltrami L, Zanichelli A i sur. Angioedema without urticaria: a large clinical survey. *CMAJ* 2006; 175 doi:10.1503/cmaj.060535.

32. Byrd JB, Adam A, Brown NJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006; 26: 725-37.

33. Miller DR, Oliveria SA, Berlowitz DR, Fincke BG, Stang P, Lillienfeld DE. Angioedema incidence in US veterans initiating angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Hypertension* 2008; 51:1624-30. Epub 2008 Apr 14.

34. Abbosh J, Anderson JA, Levine AB, Kupin WL. Angiotensin converting enzyme inhibitor-induced angioedema more prevalent in transplant patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 473-6.

## S U M M A R Y

### INCREASING INCIDENCE OF ANGIOEDEMA WITHOUT URTICARIA - CLINICAL FEATURES

A. STIPIĆ MARKOVIĆ and M. JANŽEKOVIĆ<sup>1</sup>

*Department of Clinical Immunology, Pulmonology and Rheumatology, University Department of Medicine, Sveti Duh University Hospital, Zagreb and <sup>1</sup>Topusko Health Resort, Topusko, Croatia*

The causes of angioedema (AE), a self-limited, localized swelling of subcutaneous tissue or mucosa unaccompanied by urticaria, are diverse. The commonly applied label of "allergic" is frequently wrong and standard anti-allergic therapy can be ineffective. Types of AE could be categorized according to mediators which mediate vascular leakage: bradykinin AE (hereditary, acquired, angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi)-related), histamine AE (allergic etiology), and various mediators mediated AE (pseudoallergic reaction to non-steroidal anti-inflammatory drugs). Idiopathic AE is a poorly understood syndrome. The growing relevance of AE without urticaria has been highlighted; angioedema is the most common cause of hospital admission among all acute allergic diseases. The diagnosis of AE is based on the presence of family history (hereditary), absence of family history with the onset during or after the fourth decade of life (acquired C1Inh deficiency), and treatment with ACEi (ACEi-related angioedema). About 0.1%-0.7% of patients taking ACEi develop angioedema as a well-documented but still frequently unrecognized side effect of drugs. Laboratory diagnosis is enabled by measuring serum levels of C1Inh antigen or C1Inh function. Type 1 (hereditary angioedema (HAE) was diagnosed when both antigenic and functional levels of C1Inh were below 50% of normal, and type 2 when functional levels of C1Inh were low, along with antigenic levels normal or higher. ACEi-related AE is diagnosed when AE recurs during therapy and disappears upon withdrawal. Symptoms may appear several years after therapy introduction. Severe acute attacks should be treated with C1Inh concentrate and icatibant, a selective and specific antagonist of bradykinin B2 receptors. Prophylaxis with attenuated androgens (danazol, stanazolol, oxandrolone) is effective in preventing symptom development.

**Key words:** angioedema, bradykinin, C1Inh deficiency



## FENOTIPOVI ASTME I POREMEĆAJ HOMEOSTAZE IMUNOLOŠKOG SUSTAVA

ASJA STIPIĆ MARKOVIĆ

*Odjel za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Sveti Duh, Zagreb, Hrvatska*

Danas razumijemo mnoge regulatorne putove u signalizaciji koja se odvija prije i poslije sinteze IgE i poznajemo učinke mnogobrojnih medijatora u alergijskog kaskadi, ali astma ipak i dalje ostaje klinički i znanstveni problem. Suvremena civilizacija zbunjuje imunološki sustav pa nastaje kompleksna interakcija između epigenetske regulacije, varijabilnih vanjskih čimbenika i različitih kombinacija parova utjecaja: gena, antigena i razdoblja života. Stoga će biti potrebno odgovoriti na pitanje kako omogućiti dostatnu razinu neophodnih imunoloških stimulusa u vrijeme intenzivnog razvoja imunološkog sustava do šeste godine života. Napredak imunologije pružio je mogućnost postizanja potpune kontrole nad astmom u velikog broja bolesnika ali ne osigurava izlječenje. Zbog toga se u istraživačkom radu traže pojedinosti o posebnim upalnim podtipovima astme: eozinofilnom, neutrofilnom, mješovitom i astmi bez upalnih stanica. Proučava se i terapijski odgovor na inhalacijske i sistemske kortikosteroide u pojedinom podtipu. U rutinskoj kliničkoj praksi na raspolaganju su Smjernice globalne inicijative za astmu, izrađene od skupine eksperata i redovito dopunjavane novim znanstvenim spoznajama. Smjernice daju koristan okvir za izbor doze i vrste lijekova ali ne mogu zamijeniti prosudbu kliničara u individualnom pristupu bolesniku. U suvremenim uvjetima još uvijek ne postoje mogućnosti personalizirane terapije astme.

**Ključne riječi:** astma, fenotipovi, homeostaza imunološkog sustava

**Adresa za dopisivanje:** Doc. dr. sc. Asja Stipić Marković, dr. med.  
Odjel za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju  
Klinika za unutrašnje bolesti  
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu  
KB Sveti Duh  
Sv. Duh 64  
10000 Zagreb, Hrvatska

Astma je kompleksna genetska bolest oblikovana mnogobrojnim čimbenicima iz okoline. Njena varijabilna priroda rezultat je epigenetske regulacije u ranoj ekspozicije tokom specifičnih razdoblja kao što su intrauterino razdoblje, rano djetinjstvo ili adolescencija.

Astma je posljedica nestabilne respiracijske sluznice zbog imunosne upale kroničnog tijeka s egzacerbacijama i smirivanjima (1). To je bolest visoke prevalencije u zemljama razvijenog svijeta (2). S obzirom na nemogućnost izlječenja, te visoki postotak bolesnika čija astma nije pod kontrolom, u Bruxellesu se 2008. godine sastala skupina vodećih eksperata i donijela Briselsku deklaraciju o astmi s ciljem da se ukaže da je astma još uvijek veliki javnozdravstveni problem (3-5).

### IMUNOPATOFIZIOLOGIJA ASTME

Imunosna preosjetljivost prvog oblika najveći je činitelj rizika za razvoj astme iako u preosjetljivih bolesnika samo u oko 25-30% oboljelih, imunološki proces progredira do stanja trajne upale (6). Važnu ulogu u patogenezi alergijske bolesti ima smanjena aktivnost heterogene subpopulacije regulatornih T stanica (Treg) među kojima se mogu identificirati tzv. adaptivne Treg [djeluju putem TGF- $\beta$  (Th-3 limfociti) i IL-10 (Th-1 limfociti)], te prirodne Treg, koje djeluju kontaktnim mehanizmima, preko molekule CTL-4 u membrani i citokina TGF- $\beta$  (CD4+CD25+ limfociti).

Prve tri godine života djeteta kritično je razdoblje za nastanak astme. Mnogi su razlozi zbog čega se ne razvija zaštitni TH-1 odgovor na inhalacijske aler-

gene nakon rođenja. U djece s anamnezom o alergiji u obitelji, proces preusmjerenja TH-2 odgovora u TH-1, nakon rođenja, odvija se znatno sporije nego u djece bez genetske predispozicije. Drugi je razlog izostanak glavnog stimulusa za normalno sazrijevanje TH-1 funkcija nakon rođenja, a to je ekspozicija infekcijama mikrobima (7). Dokazano je da i rana upotreba antibiotika širokog spektra, do 6. godine života, može suprimirati imunološki sustav i reducirati antialergijski kapacitet (8).

Jedan od ključnih čimbenika okoliša je upalni poticaj izazvan virusnim respiratornim infekcijama dišnog sustava. Insuficijentan antiviralni imunološki odgovor zbog funkcionalno i strukturalno defektnog epitela donjih dišnih puteva korelira sa stupnjem težine astme. Značajna korelacija je nađena između produkcije IFN- $\gamma$  (inducirane rinovirusom tip 16) i provokacijske doze bronhokonstriktorne tvari (metakolina) koja inducira pad FEV<sub>1</sub> za 20%. Insuficijentna obrana protiv virusa zbog insuficijentne produkcije IFN- $\gamma$  znači težu kliničku sliku virusne infekcije i prolongiranu eliminaciju virusa što može objasniti težinu egzacerbacije astme (9-11). Astma je heterogena bolest i još uvijek nije postignut konsenzus o optimalnom klasifikacijskom sustavu. U toj heterogenoj populaciji bolesnika koji imaju jednaku kliničku sliku, pokušavaju se odrediti podskupine koje reagiraju na specifične terapijske protokole (12-17). Najbolje je proučen eozinofilni inflamatorni fenotip koji je prisutan u oko 41% bolesnika s astmom. Taj se fenotip može naći u alergijskoj, nealergijskoj, profesionalnoj i u aspirinom izazvanoj astmi. Stupanj eozinofilije i broj aktiviranih eozinofila u sluznici bronha dobro korelira sa kliničkim stupnjem težine. U toj astmi postoji veći rizik od težih egzacerbacija bolesti. U skupini neozinofilnih fenotipova astme, identificirane su tri podskupine: neutrofilni fenotip, miješani inflamatorni fenotip i fenotip s oskudnim granulocitima (*paucigranulocytic phenotype*). Posebnim fenotipom može se smatrati refrakterna astma. Obilježena je inflamacijom u distalnim putovima, u alveolama što se dokazuje visokim koncentracijama alveolarnog NO. Taj tip astme kontrolira se samo sistemskim kortikosteroidima a često se nalazi u bolesnika koji su umrli od fatalne astme (18).

Fenotip, za koji je patognomonična intolerancija aspirina, jedan je od podtipova sindroma astme (19,20). U bolesnika s aspirinskom astmom, u odnosu na one koji podnose aspirin, nađen je 4 puta veći broj mastocita i 2 puta veći broj eozinofila koji su eksprimirali COX-2. U bolesnika s aspirinskom astmom bazalno je viša koncentracija LTE4 a nakon provokativnog testa aspirinom i posljedične

astmatske reakcije LTE4 u urinu je 2-10 puta viši, jer je njegova sinteza pojačana i ubrzana. To glavno patofiziološko obilježje aspirinske astme, tj. pojačana sinteza leukotriena, posljedica je većeg broja mastocita pozitivnih na enzim LTE 4 sintetazu, a otpuštanje leukotriena nije praćeno njihovom degranulacijom. Intolerancija aspirina je češća u bolesnika s težim oblikom astme u kojih se ne postiže dobra kontrola bolesti usprkos trajnoj terapiji visokim dozama antiastmatskih lijekova.

Rezidentne stanice u stijenci bronha (epitelne, glatke mišićne, žlijezdane, endotelne, živčane, dendritične i mastociti) su zajedno sa proupalnim stanicama uključene u astmatski proces. Epitelne stanice nemaju samo ulogu zaštitne membrane nego su i imunološki aktivne. Oštećeni epitel proizvodi GM-CSF koji potiče dozrijevanje dendritičkih stanica, na površini povećano je ekspimiranje adhezijske molekule ICAM-1, VCAM-1, odeblja, intercelularni se prostori proširuju i kroz njih alergeni bolje prodiru do sluzničkih makrofaga, tj. do stanica koje predočuju antigene. Uz to postoji deskvamacija i metaplazija stanica različitog stupnja. Krvne žile su pojačano propusne za plazmu i dilatirane a pod utjecajem faktora rasta endotela i umnožene. Žlijezde su hipertrofične i produciraju velike količine guste sluzi. Glatke mišićne stanice bronha hipertrofiraju i umnožavaju se. Povećan je broj rezidentnih mastocita, makrofaga, miofibroblasta i neurona. U sluznicu bronha naseljavaju se eozinofili, aktivirani T limfociti, neutrofilni, bazofili, trombociti, fibroblasti a ispod bazalne membrane taloži se kolagen tipa I,III, IV i fibronektin.

Zapravo, po mobilizaciji proupalnih stanica alergijska bolest je sistemska bolest kod koje dolazi do kompartmentalizacije TH-2 reakcije na različita anatomski mjesta ovisno o homing-receptorima za različita tkiva. Rezidentne stanice i stanice koje se naseljavaju otpuštaju više od 50 upalnih medijatora kao što su citokini i TNF-alfa, kemokini, prostaglandini, leukotrieni, enzimi, adhezijske molekule.

Posljedica kronične upale je bronhalna hiperreaktivnost, tj. stanje veće spremnosti bronha da na male doze provokativnog agensa reagiraju kvantitativno jačom ili kvalitativno drugačijom bronhokonstriktorskom reakcijom.

Napredovanje upale dovodi do remodelacije histološke strukture u zidu bronha ireverzibilne bronhalne opstrukcije te funkcionalnih ograničenja bolesnika.

Glavni izvor kolagena jesu miofibroblasti koji su u astmi hiperplastični i jače aktivni. Na rast i ak-

tivnost miofibroblasta utječe izlaganje alergenu. Hiperplazija miofibroblasta dovodi do trostrukog povećanja glatkog mišićja u bronhima u usporedbi s dišnim putovima zdrave djece i u korelaciji je s odlaganjem kolagena. Stijenka bronha odeblja za 10% pa čak do 300%, što vodi sužavanju lumena. Najviše su zahvaćeni mali dišni putovi promjera 2-4 mm.

## UDRUŽENOST PATOLOGIJE GORNJIH I DONJIH DIŠNIH PUTEVA

U 95% bolesnika s astmom može se dokazati alergijski rinitis. S druge strane, bolesnici s alergijskim rinitisom imaju 3 puta veći rizik od razvoja astme nego zdravi ljudi. Tome dodatno doprinosi istodobna nazočnost bronhalne hiperreaktivnosti i atopijskog statusa.

U 10% bolesnika s astmom nalazi se nosna polipoza, a čak 90% astmatičara ima zahvaćene sinuse prema nalazu kompjuterizirane tomografije. Obrnuta povezanost, tj. učestalost astme u bolesnika s rinitisom, sinuitisom i polipozom također potvrđuje činjenicu da se radi o jednoj jedinstvenoj bolesti: 30% bolesnika s nazalnim polipima, 50% sa sinuitisom i 40% s rinitisom ima astmu (21).

## KLASIFIKACIJA ASTME

Prema revidiranim Smjernicama Međunarodnog dogovora o definiciji, klasifikaciji i liječenju astme, astma se klasificira prema stupnju postignute kontrole bolesti, a više ne prema dnevnim i noćnim napadajima te plućnoj funkciji i potrebi za bronhodilatatorima. Tri su stupnja kontrole astme: potpuna kontrola astme, djelomična kontrola astme i nekontrolirana astma (tablica 1).

Takav sustav klasifikacije više naglašava i stupanj težine bolesti, a uključuje i odgovor na primjenjenu terapiju te ističe da se bolest mijenja tijekom mjeseci i godina.

## LIJEČENJE

Napredak u istraživanju astme posljednjih desetak godina dao je nekoliko temeljnih principa koji pomažu u najboljem terapijskom planiranju liječenja. Jedan od principa je težiti cilju da svi parametri kompozitnog zbroja bodova budu normalizirani (dnevni simptomi, noćni simptomi, dnevne aktivnosti, potreba za dodatnim bronhodilatatorima, testovi plućne funkcije, broj egzacerbacija a na kraju i nestanak bronhalne hiperreaktivnosti). Cilj liječenja je držati stalnu, tinjajuću upalu bronhalne sluznice pod kontrolom, tj. postići i održati kliničku kontrolu ili odsustvo svih mjerenih parametara zbog toga što se imunološka upala u astmi smanjuje progresivno sporo, a navedeni parametri nestaju u vremenskom slijedu, od simptoma, preko FEV1, jutarnjeg PEF koji se normalizira tek nakon nekoliko tjedana pa do testova bronhalne reaktivnosti koji se normaliziraju tek nakon nekoliko godina. Za ostvarenje navedenih ciljeva, smjernice GINA predlažu 5 terapijskih koraka (tablica 2) ([www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)). To je drugo temeljno načelo, stupnjevito dodavanje lijekova ovisno o težini simptoma. Blaga intermitentna astma ne bi trebala biti klinički problem ali prema novim istraživanjima u ovom stupnju astme prevelika je upotreba kombiniranih pripravaka kortikosteroida i dugodjelujućih beta-agonista koji su rezervirani za teže stupnjeve bolesti (22). Treći princip u liječenju, koji proistječe iz velikih epidemioloških studija, je dokaz da je fiksna kombinacija

Tablica 1.

### Stupnjevi kontrole astme

Promatrano obilježje	Potpuna kontrola (uključeno sve od navedenog)	Djelomična kontrola (bilo koje obilježje u bilo kojem tjednu)	Nekontrolirana astma
Dnevni simptomi	nema (2</tjedno)	2>/tjedno	3 ili više obilježja djelomično kontroliranje astme zabilježeno u bilo kojem tjednu
Limitirana aktivnost	ne	bilo kakva	
Noćni simptomi	nema	bilo koji	
Potreba za hitnom terapijom	nema (2</tjedno)	2>/tjedno	
Plućna funkcija (FEV1 ili PEF)	normalna	< 80% referentne ili osobne najbolje vrijednosti	
Egzacerbacije astme	nema	1 x ili više tijekom godine	1 x tjedno bilo kada

Tablica 2.

*Terapijski koraci u postizanju kontrole astme*

1. korak	2. korak	3. korak	4. korak	5. korak
Stimulatori $\beta_2$ -receptora kratkog djelovanja				
	Jedan od lijekova	Jedan od lijekova	Dodati jedan ili više lijekova	Dodati jedan ili oba lijeka
	Male doze IKS	Male doze IKS + LABA	Srednje ili velike doze IKS + LABA	Peroralni kortikosteroidi
	LTA	Srednje ili velike doze IKS	LTA	Anti IgE
		Male doze IKS + LTA	Dugodjelujući teofilin	
		Male doze IKS + teofilin		

*IKS - inhalacijski kortikosteroidi; LABA - engl. Long Acting Beta Agonists*

inhalacijskog steroida i dugodjelujućeg beta-agonista najbolja u postizanju kontrole astme (23-26). Međutim, posljednjih se godina sve više pozornosti obraća sigurnosti primjene beta-agonista dugog djelovanja koji se moraju propisati u kombinaciji s kortikosteroidom (27,28). Prema preporuci Američke agencije za hranu i lijekove (FDA) u bolesnika u kojih se kombiniranim pripravkom postigne kontrola astme, liječenje treba nastaviti temeljnom terapijom bez dugodjelujućih beta-agonista (29,30). Liječenje se započinje lijekovima koji odgovaraju pojedinom stupnju težine bolesti (tablica 2). Ako se ne uspostavi kontrola bolesti i održava najmanje 3 mjeseca, primjenjuju se preporuke iz višeg stupnja, a ako je bolest stabilna tijekom 3 mjeseca, preporuke iz nižeg stupnja. Mnogi su istraživači uočili da je poduka oboljelih bitan čimbenik za uspješnu kontrolu bolesti, jer je suradljivost bolesnika važna za provođenje redovite, svakodnevne terapije.

Zlatni standard u liječenju astme su topički kortikosteroidi. Dokazano su najučinkovitiji protuupalni lijekovi (31,32). Mehanizam djelovanja kortikosteroida ostvaruje se na dva načina: a) mehanizmom vezanja za DNA, koji je odgovoran i za neželjena sporedna djelovanja kortikosteroida i b) mehanizmom koji ne ide preko vezanja za DNA.

Molekula kortikosteroida nakon ulaska u stanicu, veže se za svoj receptor i prenosi u jezgru stanice, gdje se nakon acetilacije, veže za posebne sekvence, u promotorskoj regiji gena odgovornih za odgovor na kortikosteroide (GRE, *Glucocorticoid Response Elements*). Na taj način potiče ili transkripciju ili supresiju gena. U mehanizmu djelovanja koji ne uključuje vezanje steroida za DNA, kompleks steroid i receptor na koji je vezan inhibira enzim histon acetiltransferazu. Time je spriječena acetilacija histona i ekspresija gena koji kodiraju inflamatorne proteine, a blokiran je i transkripcijski faktor NF- $\kappa$ B. Deaceti-

lirana DNA se reorganizira, tako da su promotorske regije inflamatornih gena nedostupne transkripcijskom faktoru NF- $\kappa$ B, pa je inflamatorna aktivnost suprimirana. Steroidi djeluju na još jedan način, neovisno o vezanju za DNA. Aktiviraju histon deacetilazu (HDAC) koja suprimira ekspresiju gena. HDAC ima važnu ulogu, jer svojom aktivnošću regulira djelovanje kortikosteroida i odgovor stanica na njihovo djelovanje. Klinička je relevantnost tog enzima potvrđena u bioptičkim uzorcima bolesnika s astmom, u kojima je reducirana aktivnost enzima zabilježena u stanjima jačeg inflamatornog procesa, izraženog oksidativnog stresa te u pušača, u kojih je odgovor na terapiju steroidima bio slabiji.

Neposredni učinci kortikosterida su: blokiranje početnih koraka u procesu receptorske transdukcije signala u stanici, inhibicija ekspresije leukocitnih adhezijskih molekula i supresija stvaranja i djelovanja citokina. Posredni učinci su: indukcija sinteze lipokortina koji inhibira aktivnost PA2 (time se smanjuje oslobađanje arahidonske kiseline na membrani i stvaranje eikosanoida), pojačavanje aktivnosti TH-2 zbog blokade TH-1 citokina i indukcija ekspresije TGF- $\beta$  koji blokira sintezu citokina a time i aktivaciju stanica.

Kortikosteroidi se primjenjuju od 2 do 5 koraka liječenja astme. Na raspolaganju je nekoliko različitih kortikosteroidnih pripravaka: beklometazon dipropionat, budesonid, flutikazon propionat i flunisolid. Treba poznavati ekvivalentne doze raznih molekula kortikosteroida, pa tako npr. 400 mg beklometazona inhalacijskim putem ekvivalentno je dozi od 7,5 mg prednizolona peroralnim putem (tablica 3).

U liječenju astme u trudnoći, preme rezultatima Švedskog registra, preporuča se beklometazon dipropionat (33,34).

Tablica 3.

*Ekvipotentne dnevne doze inhalacijskih kortikosteroida za odrasle*

Vrsta steroida	Male dnevne doze ( $\mu\text{g}$ )	Srednje dnevne doze ( $\mu\text{g}$ )	Velike dnevne doze ( $\mu\text{g}$ )
Beklometazon dipropionat	200-500	>500-1000	>1000-2000
Budezonid	200-400	>400-800	>800-1600
Ciklezonid	80-160	>160-320	>320-1280
Flunizolid	500-1000	>1000-2000	>2000
Flutikazon	100-250	>250-500	>500-1000
Mometazon furoat	200-400	>400-800	>800-1200
Triamcinolon acetat	400-1000	>1000-2000	>2000

U bolesnika s vrlo teškom kliničkom slikom potrebno je u liječenje uvesti kratke intervale (do tjedan dana) peroralne primjene 30 do 60 mg metilprednizolona u jednokratnoj jutarnjoj dozi koja se postupno smanjuje po 5 mg tjedno. Kod astme ovisne o kortikosteroidima nastoji se pronaći najmanja doza koja kontrolira simptome, a ona obično iznosi 10-15 mg/dan.

Noviji oblici kortikosteroidnih molekula su mometazon furoat koji prema nekim istraživačima najmanje suprimira produkciju kortizola te ciklezonid.

Ostali protuupalni lijekovi su kromolin (dinatrij-kromoglikat), ketotifen i antagonisti leukotrienskih receptora. Od antileukotrienskih lijekova u upotrebi su montelukast i zafirlukast, selektivni, kompetitivni inhibitori leukotriena D4 i E4 i zileuton, inhibitor enzima 5-lipooksigenaze. Ti se lijekovi primjenjuju jedanput dnevno, peroralnim putem i indicirani su za dugotrajnu kontrolu i prevenciju simptoma bolesti ali ima izvještaja i o intravenskoj primjeni montelukasta (35). Zileuton može izazvati povećanje jetrenih aminotransferaza ovisno o dozi, što nije uočeno kod montelukasta. Najteža neželjena reakcija antileukotrienskih lijekova je Churg-Straussov sindrom (36). Posebno su indicirani u bolesnika s astmom izazvanom fizičkim opterećenjem i aspirinskom astmom te kod pokušaja reduciranja doze sistemskih steroida (37).

U liječenju bolesnika sa srednje teškom i teškom perzistentnom alergijskom astmom koja nije zadovoljavajuće kontrolirana visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida i dugodjelujućih beta-2-agonista primjenjuje se terapija monoklonskim anti-IgE antitijelom (38-40).

L I T E R A T U R A

1. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Updated December 2009. <http://www.ginasthma.com/GuidelinesResources.asp>
2. Anandan C, Nurmatov U, van Schayck OC, Sheikh A. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy* 2010; 65: 152-67.
3. Holgate S, Bisgaard H, Bjermer L i sur. The Brussels Declaration: the need for change in asthma management. *Eur Respir J*. 2008; 32:1433-42.
4. Stipić-Marković A, Pevec B, Radulović-Pevec M, Čustović A. Prevalencija simptoma astme, alergijskog rinitisa i konjuktivitisa te atopijskog ekcema: ISAAC u populaciji školske djece u Zagrebu. *Acta Med Croatica* 2003; 57: 283-287.
5. Stipić Marković A, Čvorišćec B, Pevec B, Radulović-Pevec M. Increasing incidence of allergy in Croatia. *Rad Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti* 2008; 499: 105-116.
6. Stipić Marković A, Tudorić N, Kljaić-Turkalj M i sur. Imunosni mehanizmi u alergijskim bolestima dišnog sustava. *Medicus* 1997; 6: 16-26.
7. Holgate ST, Polosa R. The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. *Lancet* 2006; 368: 780-793.
8. Risnes KR, Belanger K, Murk W, Bracken MB. Antibiotic exposure by months and asthma and allergy at 6 years: findings in a cohort of 1,401 US children. *Am J Epidemiol* 2010; doi: 10.1093/aje/kwq400 First published online: December 29, 2010.
9. Brooks DG, Buchta KA, Swenson CA, Gern JE, Busse WW. Rhinovirus-induced Interferon- and Airway Responsiveness in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1091-4.
10. Bizzintino J, Lee W-M, Laing IA i sur. Association between human rhinovirus C and severity of acute asthma in children. *Eur Resp J* [Published online before print

6 August 2010. doi: 10.1183/09031936.00092410]

11. Papadopoulos N.G, Christodoulou I, Rohde G. i sur. (Stipic Markovic A). Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations – A GA2LEN- DARE\* systematic review. Allergy 2010; Manuscript ALL-2010-00734.R1 (in print)

12. Stipić Marković A. Inflammatory subphenotypes in asthma syndrome. Zbirka sažetaka 1. Hrvatskog rino-loškog kongresa, Zagreb, 2010, 74.

13. Szeffler SJ. Defining asthma phenotypes: focusing the picture. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 939-40.

14. Fajt ML, Wenzel SE. Asthma phenotypes in adults and clinical implications. Exp Rev Respir Med 2009; 3: 607-25.

15. Gibson PG. Inflammatory phenotypes in adult asthma: clinical applications. Clin Respir J 2009; 3: 198-206.

16. Fahy JV. Identifying clinical phenotypes of asthma: steps in the right direction. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 296-7.

17. Taube C, Buhl R. Does phenotyping asthma help to improve differential treatment? Dtsch Med Wochenschr 2010; 135: 468-73.

18. Sutherland RE, Goleva E, Strand M, Beuther DA, Donald YM, Leung DYA. Body mass and glucocorticoid response in asthma. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 682-7.

19. Stipić-Marković A, Pevec B, Radulović-Pevec M. Aspirinska astma. U: Pavlov N, Čulić S, Miše K, ur. Alergijske bolesti. Split: KBC Split, 2010, 104-12.

20. Radulović Pevec M. Patofiziološki mehanizmi aspirinom prouzročene astme u ljudi. (Magistarski rad). Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, 2009, str.68.

21. Stipić-Marković A. Patofiziološko jedinstvo gornjih i donjih dišnih putova. Medix 2004; 53: 122-5.

22. Manley RT i sur. Overuse of inhaled corticosteroid and long-acting beta agonist combination therapy in patients with mild asthma. ACAAI 2010; Abstract P52.

23. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J i sur. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170:836-44.

24. Woodcock AA, Bagdonas A, Boonsawat W i sur. Salmeterol/fluticasone propionate versus fluticasone propionate alone. Prim Care Respir J 2007; 16: 155-61.

25. Kuna P, Peters MJ, Manjra AI i sur. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. Int J Clin Pract 2007; 61: 725-63.

26. Frois C, Wu EQ, Ray S, Colice GL. Inhaled corticosteroids or long-acting beta-agonists alone or in fixed-dose combinations in asthma treatment: a systematic review of fluticasone/budesonide and formoterol/salmeterol. Clin Ther 2009; 31: 2779-803.

27. Plaza V, Bellido-Casado J, Rodrigo GJ i sur. Impact of preventive treatment with long-acting beta(2)-adrenergic agonists and inhaled corticosteroids on the morbidity and mortality of severe asthma exacerbations in 1543 patients. Arch Bronconeumol 2009; 45: 545-9.

28. Sindi A, Todd DC, Nair P. Antiinflammatory effects of long-acting beta2-agonists in patients with asthma: a systematic review and metaanalysis. Chest 2009; 136: 145-54.

29. New FDA Recommendations for Discontinuation of Long-Acting Beta Agonists. News, Medscape Medical News, March 2010, <http://search.medscape.com/>

30. Castle W, Fuller R, Hall J, Palmer J. Serevent nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. BMJ 1993; 306: 1034-7.

31. Barnes PJ. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. Brit J Pharmacol 2006; 148: 245-54. doi:10.1038/sj.bjp.0706736; published online

32. Tsai CL, Rowe BH, Sullivan AF, Camargo CA Jr. Factors associated with delayed use or nonuse of systemic corticosteroids in emergency department patients with acute asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2009; 103: 318-24.

33. Stipić-Marković A. Astma i trudnoća. Medix 2006; 64: 70-2.

34. Belanger K, Hellenbrand ME, Holford TR, Bracken M. Effect of pregnancy on maternal asthma symptoms and medication use. Obstet Gynecol 2010; 115: 559-67.

35. Camargo CA, Jr., Gurner DM, Smithline HA i sur. A randomized placebo-controlled study of intravenous montelukast for the treatment of acute asthma. J Allergy Clin Immunol 2010; 125: 374-80.

36. Targonska-Stepniak B, Majdan M, Haberek G, Papuc E, Wnukowska K. Development of Churg-Strauss syndrome with severe multiple mononeuropathy after leukotriene receptor antagonist treatment in one of the monozygotic twins with asthma: case report. Pol Arch Med Wewn 2009; 119: 761-4.

37. Stipić-Marković A, Stipić J, Crnčević-Urek M, Kunstelj-Crnec V. Churg-Strauss syndrome-case report. Acta Clin Croat 2002; 41: 95-8.

38. Barclay L. Humanized monoclonal antibody may be effective, safe in asthma patients. Chest 2011; 139: 28-35.

39. Castro M i sur. Reslizumab in the treatment of poorly controlled asthma in patients with eosinophilic airway inflammation. ACAAI 2010; Abstract P64.

40. Ohta K, Miyamoto T, Amagasaki T, Yamamoto M. Efficacy and safety of omalizumab in an Asian population with moderate-to-severe persistent asthma. Respirology 2009; 14: 1156-65.

## S U M M A R Y

### ASTHMA PHENOTYPES AND DISORDER OF THE IMMUNE SYSTEM HOMEOSTASIS

A. STIPIĆ MARKOVIĆ

*Department of Clinical Immunology, Pulmonology and Rheumatology,  
University Department of Medicine, Sveti Duh University Hospital, Zagreb, Croatia*

Many regulatory pathways involved in the pre- and post-IgE synthesis signaling have been elucidated and effects of numerous mediators included in allergic cascade understood; however, asthma remains a clinical and scientific problem. Immune system is being confused by modern civilization, producing complex interaction among epigenetic regulation, variable extrinsic factors and various combinations of paired effects, i.e. genes, antigens and life periods. It is therefore necessary to answer the question of how to ensure an adequate level of necessary immune stimuli at the time of intensive immune system development until age 6. Advances in immunology have enabled full asthma control but not cure in a great proportion of patients. Therefore, researchers have focused on particular features of specific inflammatory asthma subtypes, i.e. eosinophilic, neutrophilic, mixed and asthma without inflammatory cells. Therapeutic response to inhalant and systemic corticosteroids in a particular subtype is also investigated. The Global Initiative for Asthma Guidelines, developed by the group of experts and regularly updated with new scientific concepts, are available in clinical routine. The guidelines provide a useful framework for the choice of drugs and dosage, but they cannot replace clinician's evaluation in individual approach to patient. However, current conditions still cannot ensure personalized asthma therapy.

**Key words:** asthma, phenotypes, immune system homeostasis

## REAKCIJE NA UBODE I UGRIZE INSEKATA

SUZANA LJUBOJEVIĆ i JASNA LIPOZENČIĆ

*Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za kožne i spolne bolesti Medicinskog fakulteta  
Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska*

Reakcije na ubode i ugrize insekata mogu se očitovati kao lokalno crvenilo, otok, svrbež do jakih, sistemskih za život opasnih anafilaktičnih reakcija. Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze, kliničke slike, kožnih testova, vrijednosti ukupnih i specifičnih IgE protutijela te provokacijskog testa. Lokalne reakcije se liječe primjenjivanjem hladnih obloga i lokalnih kortikosteroida uz peroralnu primjenu antihistaminika. Kod blagih sistemskih reakcija primjenjuju se peroralno i intramuskularno antihistaminici i kortikosteroidi, a kod teških sistemskih reakcija indicira se adrenalin. Hiposenzibilizacija se primjenjuje samo u onih bolesnika koji su imali tešku sistemsku reakciju uz pozitivne kožne testove i povišene vrijednosti specifičnih IgE protutijela.

**Ključne riječi:** himenoptera, opnokrilci, hiposenzibilizacija, ubodi insekata, ugrizi insekata

**Adresa za dopisivanje:** Doc. dr. sc. Suzana Ljubojević, dr. med.  
Klinika za kožne i spolne bolesti  
Klinički bolnički centar Zagreb  
Šalata 4  
10000 Zagreb, Hrvatska  
Tel: 2369 930  
E-pošta: suzana.ljubojevic@zg.t-com.hr

Insekti (*Insecta*) su vrstama najbrojniji razred kopnene skupine člankonožaca (*Arthropoda*) u kojem ima više od milijun poznatih vrsta; istodobno su i vrstama najbrojnija skupina životinja uopće (1). Iako postoji oko milijun vrsta insekata, samo ih manji broj uzrokuje alergijske reakcije u ljudi.

Insekti koji imaju otrov u svome tijelu tijekom obrambenog mehanizma napadaju (ubadaju) "žrtvu" i na taj način injiciraju bolni, toksični materijal putem svoga uboda (2). S druge strane insekti koji nemaju otrova u svom tijelu grizu kako bi se nahranili krvlju (2). Insekti koji bodu često dovode do jačih lokalnih reakcija, popraćenih otokom, crvenilom, subjektivno uz bolnost, a postoji mogućnost sistemskih reakcija. Insekti koji grizu rijetko dovode do sistemskih (anafilaktičnih) reakcija (2). Insekti koji sadrže otrove spadaju u red opnokrilaca (*Hymenoptera*), a čine ih ose, pčele, bumbari, mravi. U neotrovne insekte spadaju komarci, stjenice, buhe, muhe, krpelji, uš, pješčana mušica.

Alergijske reakcije na otrov insekata nisu rijetkost. Incidencija reakcija na ubode insekata je između 0,8% i 5% (3). Najvažniji insekti odgovorni za stva-

ranje alergijske reakcije spadaju u red *Hymenoptera* koje sačinjavaju: pčele (*Apis mellifera*) i ose (*Vespula germanica*, *Vespula vulgaris*, *Dolichovespula*). Alergijske reakcije rijetko izazivaju bumbari (*Bombus*), stršljenovi (*Vespa crabro*), osice (*Polistes*), mravi (*Formicidae*) koji također spadaju u red *Hymenoptera* i komarci (*Diptera*).

Otrov pčele najotrovniji je u proljeće. Količina otrova pčele iznosi 0,2-0,5 mg (0,5-2 µl)-po ubodu. Smrtna doza otrova pčele za čovjeka je 500-1500 uboda, odnosno 3,5 mg/kg-140 mg po ubodu (2).

Alergeni u otrovu opnokrilaca su proteini, većinom enzimi s molekularnom masom između 13 000 i 50 000 daltona. Uz proteine i peptide, otrovi opnokrilaca sadrže vazoaktivne amine, poput histamina, 5-hidroksitriptamina, acetilkolina, dopamina i norepinefrina (4).

U lokalne reakcije ubrajamo crvenilo koje se javlja neposredno nakon uboda i otok. Subjektivno se javlja umjerena bolnost i svrbež. Opsežnije lokalne reakcije obično budu najveće 48 sati nakon uboda i traju nekoliko dana. Ako lokalna reakcija potra-



je više od nekoliko dana i popraćena je povišenom temperaturom i limfangitisom, potrebno je razmišljati o sekundarnoj infekciji. Ako su prisutni znakovi sekundarne infekcije, obično se subjektivno javljaju znakovi intenzivne bolnosti. Lokalne reakcije su opasne ako insekt ubode u larinks. Sistemske reakcije pojavljuju se brzo, oko 10-tak minuta nakon uboda, a dijele se na blage (crvenilo, svrbež, urtikarija, rinitis i mučnina), umjerene (astma, angioedem, bol u trbuhu, promuklost, otežano disanje, svrbež, rinokonjunktivitis) i teške (poteškoće s disanjem - edem larinksa ili astma, hipotenzija, cijanoza, gubitak svijesti). Najčešće su lokalne reakcije koje nastaju u otprilike 15% odraslih osoba. U otprilike 50% osoba nakon uboda mrava javlja se velika lokalna reakcija, a u otprilike 1% se javlja anafilaksija (5).

Toksične reakcije na ubode i ugrize insekata nastaju u osoba s višekratnim (100-500) ubodima u kratkom vremenskom razdoblju (5). Klinička slika je nalik onoj kod anafilaksije. Mehanizmi takvih reakcija nisu posredovani IgE protutijelima i najvjerojatnije u patogenezi imaju ulogu vazoaktivni amini, peptidi i enzimi koji se nalaze u otrovima insekata. Ostale komplikacije nastale nakon uboda insekata su serumska bolest, neuritis, miastenija gravis, cerebralni infarkt, Guillain-Barréov sindrom, encefalitis, Henoch-Schönleinova purpura, „Reye-like“ sindrom, infarkt miokarda i aritmija srca (6).

Anafilaktične reakcije na ugrize insekata su rijetke. Insekti koji ih najčešće uzrokuju su *Triatoma* kukci, komarci, pauzi te neke vrste muha koje grizu (konjska - *Tabanus*), jelenska (*Chrysops*) i ce-ce muha (*Glossina*) (2,6). Ugrizi komarca i muha izazivaju lokalne kožne promjene, a vrlo rijetko i sistemske reakcije (7). Literaturni podatci o sistemskim reakcijama kao i imunoterapiji na ugrize insekata ograničeni su te su obično opisani prikazi pojedinih slučajeva.

Za postavljanje dijagnoze važna je anamneza - podatci bolesnika o opisu događaja, vrsti simptoma te način, tijek i brzina njihove pojave kao i opis insekata. S obzirom da većina bolesnika u trenutku uboda ne prepoznaje insekta odgovornoga za ubod, alergološki se testiraju na otrove i insekata iz porodice pčela kao i onih iz porodice osa. Unatoč sličnom sastavu enzima koji se nalaze u otrovu osa i pčela, unakrsne reakcije na otrove pčela i osa su rijetke. Ubodni (*prick*) test je prvi alergološki test koji se izvodi, te ako je negativan, radi se intradermalni test. Uz kožni test svakom pacijentu se moraju odrediti ukupna i specifična IgE protutijela, radioizotopnim ili ELISA metodama te specifična IgG protutijela kako bi se mogao pratiti kasniji učinak hiposenzibilizacije. Potrebno je naglasiti da se navedeni testovi izvode tek 6-8 tjedana nakon

alergijske reakcije na ubod insekta. Provokacijski testovi se sastoje od supkutanog injiciranja čistog pčelinjeg ili osinjeg otrova ili direktnog prislanjanja insekta na kožu podlaktice ili nadlaktice. Indikacije za provokativni test su: nesklad anamneze i kožnog testa, testiranje učinkovitosti imunoterapije i medikamentne terapije. Provode se isključivo u specijaliziranim ustanovama gdje postoje jedinice za intenzivnu skrb zbog mogućih nuspojava tijekom testiranja-pojavljivanja sistemskih reakcija, ponekad popraćenim i gubitkom svijesti.

Potrebno je naglasiti da pčela nakon uboda ostavlja pod kožom cijeli otrovni aparat koji se nalazi na njenom zatku. U slučaju uboda pčele, potrebno je izvaditi žalac. Savjetuje se vađenje žalca rubom noža ili rubom kartice, a nikako koristiti pincetu jer se na taj način može stiskom žalca pod kožu dodatno injicirati otrov insekta. Manje lokalne reakcije ne zahtijevaju terapiju. Veće se lokalne reakcije liječe primjenjivanjem hladnih obloga i lokalnih kortikosteroida uz primjenu peroralnih antihistaminika. Za daljnju zaštitu koriste se razni repelenti. Kod blagih sistemskih reakcija primjenjuju se peroralno i intramuskularno antihistaminici, a kod teških sistemskih reakcija primjenjuje se adrenalin supkutano ili intramuskularno. Adrenalin se aplicira svakih 5-15 minuta, dok se stanje bolesnika ne normalizira. Antihistaminici i kortikosteroidi se apliciraju intramuskularno ili intravenozno. Kisik se ordinira kao i teofilin (aminofilin) u slučaju postojanja bronhospazma.

Imunoterapija (hiposenzibilizacija) primjenjuje se samo u onih bolesnika koji su imali tešku sistemsku reakciju, uz pozitivne kožne testove i povišene vrijednosti specifičnih IgE protutijela. U osoba iz rizičnih skupina može se provoditi i pasivna imunoterapija davanjem specifičnih gamaglobulina (pčelara), što ujedno smanjuje broj nuspojava na samu imunoterapiju. Apsolutne indikacije za hiposenzibilizaciju su prethodne sistemske reakcije praćene respiratornim i/ili kardiovaskularnim simptomima i pozitivnim dijagnostičkim testovima (2,5). Kontraindikacije su: uznapredovale imunološke i imunodeficijentne bolesti, malignomi, teški psihički poremećaji, liječenje  $\beta$  blokatorima i inhibitorima angiotenzin-konvertaza-enzim inhibitorima, slaba suradnja liječnik-pacijent (2,5). Trudnoća se ne smatra kontraindikacijom za početak hiposenzibilizacije, ali se ne preporučuje s njom započinjati u trudnoći (zbog nuspojava lijekova koje bi se moralo koristiti tijekom pojavljivanja eventualnih nuspojava imunoterapije) (2, 5).

Liječenje na ubode insekata hiposenzibilizacijom je dugotrajno i provodi se 3-5 godina. Imunoterapija je učinkovita u čak 80-100% slučajeva (u djece 100%), što je znatno više od hiposenzibilizacije na

ostale alergene (8). Rizik pojavljivanja sistemskih reakcija za vrijeme provođenja hiposenzibilizacije je oko 10%, stoga se svakog bolesnika promatra 30 minuta nakon svake injekcije alergena (5,8)! Važno je pacijenta poučiti o mjerama samopomoći u slučaju pojave alergijske reakcije na ubod kukca, osobito u slučaju ranijih anafilaktičkih reakcija. Preporučuje se primjena adrenalina preko autoinjektora (injekcija priređena za brzu i jednostavnu primjenu koju si bolesnik daje sam - EpiPen®, Anapen®, Fastjekt®) (2). Nakon samopomoći potrebno je što prije kontaktirati liječnika radi dodatnog liječenja i upućivanja u bolnicu. Bolesnici bi se trebali držati nekih mjera opreza kao što su npr. nošenje rukavica za vrijeme provođenja radova u vrtu, ne nositi šarene majice za vrijeme boravka izvan kuće, jer takve majice privlače insekte, izbjegavati napitke iz konzervi, nositi duge hlače i cipele za vrijeme boravka u prirodi, smeće držati zatvoreno, izbjegavati parfeme i jake mirise, itd.

Reakcije na ubode i ugrize insekata su potencijalno za život opasne situacije. Dijagnoza i liječenje takvih reakcija su značajno napredovali zadnjih 20-tak godina, ali i dalje nisu idealni. Terapija izbora bolesnika s teškim sistemskim reakcijama je imunoterapija. Takvim bolesnicima potrebno je dati upute o korištenju terapije za prvu pomoć (adrenalinske injekcije), dok ne potraže liječničku pomoć.

## L I T E R A T U R A

1. Duraković Z i sur. Klinička toksikologija. Opno-krilci (hymenoptera). Poglavlje 6.2. Zagreb: Grafoplast, 2000, 427-8.
2. Ljubojević S, Lipozenčić J. Alergijske reakcije na ubode i ugrize insekata. U: Lipozenčić J, ur. Alergijske i imunosne bolesti. Zagreb: Medicinska naknada, 2011, 273-82.
3. Ruëff F, Przybilla B, Müller U, Mosbech H. The sting challenge test in Hymenoptera venom allergy. Allergy 1996; 51: 216-55.
4. Ewan PW. Insect-sting allergy. U: Kay AB, ur. Allergy and allergic diseases. London: Blackwell Science, 1997, 1693-706.
5. Müller U, Mosbech H. Position paper: immunotherapy with hymenoptera venoms. Allergy 1993; 48: 37-46.
6. Moffin JE. Allergic reaction to insect stings and bites. South Med J 2003; 96: 1073-9.
7. Kulthanan K, Wongkamchai S, Triwongwaranat D. Mosquito allergy: clinical features and natural course. J Dermatol 2010; 37: 1025-3.
8. Przybilla B, Ring J. Hymenoptera venom allergens. U: Ring J, Przybilla B, ur. New trends in allergy. Berlin: Springer, 1991, 335-49.

## S U M M A R Y

### REACTIONS TO INSECT STINGS AND BITES

S. LJUBOJEVIĆ and J. LIPOZENČIĆ

*University Department of Dermatology and Venereology,  
Zagreb University Hospital Center, Zagreb, Croatia*

Reaction to insect sting and bite may be local, such as erythema, edema and pruritus, or systemic, such as anaphylactic reaction. Diagnosis can be made by patient history, clinical picture, skin testing, total and specific IgE level, and provocation test. Local reactions are treated with cold compresses, topical corticosteroids and oral antihistamines. Oral and intramuscular antihistamines and corticosteroids are used for the treatment of mild systemic reactions, and in severe reaction epinephrine injections are added. Hyposensitization is indicated in patients with severe systemic reaction, positive skin tests and high level of specific IgE antibodies.

**Key words:** hymenoptera, hyposensitization, insect sting, insect bite

## ALERGIJSKE BOLESTI I PUŠENJE

SANJA POPOVIĆ-GRLE

*Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za plućne bolesti „Jordanovac“, Zagreb, Hrvatska*

Pušenje cigareta smatra se najvećim čimbenikom rizika za globalno opterećenje bolestima razvijenih zemalja. Pušenje utječe na pojavnost bolesti, na njen ishod, te na uspjeh liječenja. Ne postoje cigarete s niskom količinom katrana ("light"), koje su manje štetne, niti ne postoji sigurna razina pušenja. Pasivno pušenje je nevoljno inhaliranje duhanskog dima. Duhanski dim iz okoliša smatra se drugim najčešćim uzrokom izloženosti kancerogenima. Pasivno pušenje, bilo da je prenatalno ili postnatalno u djece značajno povisuje vjerojatnost nastanka astme, a slično je dokazano i za odrasle. Aktivno pušenje povisuje razinu ukupnog imunoglobulina E, te postoji veći stupanj infiltracije upalnih stanica, posebice eozinofila. Pušenje duhana uzrokuje povećanu bronhalnu hiperreaktivnost. Klinička slika pušača s astmom je teža, što uključuje više simptoma, teže egzacerbacije, češće invazivne ventilacije, uz višu stopu mortaliteta zbog astme nego u nepušača s astmom. U pušača je veća prevalencija i alergijskog rinitisa i atopijskog dermatitisa.

**Ključne riječi:** pušenje, bronhalna hiperreaktivnost, alergijske bolesti

**Adresa za dopisivanje:** Doc. dr. sc. Sanja Popović-Grle, dr. med.  
Klinički bolnički centar Zagreb,  
Klinika za plućne bolesti «Jordanovac»  
10000 Zagreb, Hrvatska

Pušenje cigareta smatra se najvećim čimbenikom rizika za globalno opterećenje bolestima razvijenih zemalja i prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) iznosi 12,2%, izraženo u onesposobljenim godinama života (*Disability Adjusted Life Years - DALY*). Isti indeks praćenja za arterijsku hipertenziju iznosi 10,9%. U Hrvatskoj je 2005. godine ta razlika bila čak i veća, te je DALY za pušenje iznosio 15,8%, a za povišeni krvni tlak 13,8%. Prema praćenju različitih uzroka smrti godišnje u SAD 430.000 ljudi umire zbog pušenja, 81.000 zbog alkohola, 41.000 zbog prometnih nezgoda, 30.000 zbog samoubojstva, 19.000 zbog ubojstva, 17.000 zbog AIDS-a, a 14.000 zbog reakcija na lijekove. Na sve ostale uzroke smrti, osim pušenja, otpada 193.000, a zbog pušenja 430.000 osoba! Svakih 8 sekundi u svijetu umire jedan čovjek zbog bolesti pušenja (1). Pušenje je rizični čimbenik za šest od osam vodećih uzroka smrti u svijetu (2). Pušenje je rizik za nastanak ozbiljnih infekcija (3), poput upale pluća (4) ili plućne tuberkuloze. Nepušač će se nakon izloženosti *Mycobacterium tuberculosis* razboljeti s vjerojatnošću 1, a pušač s dvostrukom vjerojatnošću, tj. 2,24 (5). Međutim, ne samo da postoji povezanost nastanka bolesti i pušenja, već je i ishod bolesti, značajno različiti

u pušača u usporedbi s nepušačima. Pušači koji razviju srčani udar znatno će češće umrijeti unutar jednog sata, nego nepušači. Bolesnici s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB) koji nastave pušiti imaju znatno brži gubitak plućne funkcije, te veći rizik za teške komplikacije bolesti, uključujući intubaciju i stavljanje na respirator, nego osobe koje su prestale pušiti. Pušenje, dakle, utječe na pojavnost bolesti, na njen ishod, a ako ishod nije smrt, tada uspjeh liječenja također uvelike ovisi je li osoba aktivni pušač ili bivši pušač. Uspjeh liječenja znatno je bolji nakon prestanka pušenja: bolesnici s rakom pluća koji prestanu pušiti imaju bolje rezultate liječenja i dulje preživljenje no oni koji nastave pušiti. U bolesnika s astmom pušenje doprinosi slabijem djelovanju lijekova koji čine zlatni standard za liječenje astme, kao što su inhalacijski kortikosteroidi (6), pri čemu neuspjeh liječenja može dovesti i do povećanog rizika za hospitalizacije i intubacije zbog respiracijske insuficijencije u teškim egzacerbacijama astme (7).

Korištenje duhana osiromašuje osobe koje puše - obitelj koja puši u zemljama u razvoju troši oko 4-5% svojeg godišnjeg prihoda na duhanske proiz-

vode (8). Pušenje cigareta je velik financijski teret za brojne zemlje. Cijena duhana na nacionalnoj razini uključuje povećane zdravstvene troškove, gubitak produktivnosti zbog bolesti i preuranjene smrtnosti, te štete za okoliš. Djeca i odrasli koji rade s duhanom obolijevaju često od zelene duhanske bolesti (*Green tobacco sickness*). U kontaktu sa zelenim duhanskim lišćem dolazi do dermalne apsorpcije nikotina, što uzrokuje mučninu, povraćanje, abdominalne grčeve, otežano disanje, kao i varijacije krvnog tlaka i pulsa.

## KEMIJSKI SASTAV DUHANSKOG DIMA

Dim cigareta ima preko 4000 kemijskih supstancija, 3000 respiracijskih iritansa i oko 1000 ostalih štetnih kemijskih tvari. Međunarodna organizacija za istraživanje raka (IARC) uvrstila je u skupinu karcinogena više od 60 supstancija (9). Listovi duhana se zbog poboljšanja učinka pušenja za nepce (promjene pH od alkaličnom prema kiselijem, kao i povećanog potencijala ovisnosti) kombiniraju s aditivima. U SAD su ti aditivi regulirani popisom od 599 supstancija (10). Duhanski dim prepun je slobodnih kisikovih radikala (ekstreman broj od  $10^{17}$ ), a svaki radikal nestabilna je molekula. Taj radikal oštećuje tkivo u kojem se nalazi, jer se nepredvidivo i neselektivno spaja s bilo kojom drugom molekulom u blizini, čime nastaju nestabilne molekule, novi radikali, koji dalje lančano oštećuju tkiva, sve do molekule DNK. Oksidansi i slobodni radikali uzrokuju sekvestraciju i akumulaciju neutrofila u plućnoj mikrocirkulaciji, kao i akumulaciju makrofaga u respiratornim bronhiolima, pri čemu su makrofagi novi potencijalni rezervoar oksidansa (11).

Ne postoje cigarete s niskom količinom katrana (*"light"*), koje su manje štetne, niti ne postoji sigurna razina pušenja. Europska regulativa predviđa ograničavanje sadržaja katrana u cigareti na 10 mg, nikotina na 1 mg i ugljičnog monoksida na 10 mg po cigareti, što je u Republici Hrvatskoj ugrađeno u Pravilnik o zdravstvenoj ispravnosti predmeta opće uporabe s primjenom od 1. siječnja 2005. (NN 42/2004). Što se tiče *"laganih"* (*light*) cigareta, za bluda je da je u njima manja količina štetnih sastojaka. Lagane se cigarete izrađuju od nikotina koji se pregrijava i u njega se upuhuje ugljični dioksid ( $CO_2$ ), dok se on ne napuhne kao ekspandirajuća pjena, a potom se puni u iste papirnate oblike kao i obični duhan. Također, u laganih cigareta buše se rupe uz filter, kako bi se dim pri uvlačenju miješao sa zrakom. Konzumenti takvih cigareta dublje udišu dim cigarete (nego prosječno), te zapravo primaju istu količinu katrana i nikotina.

Tablica 1.

### Posljedice i rizici pušenja (12)

Neposredni (akutni) rizici pušenja	
Zdravstveni rizici	Socijalni rizici
Nedostatak zraka	Skupoća
Pogoršanje astme	Zadah iz usta
Impotencija	Slabije prihvaćanje u društvu
Infertilitet	Izloženost obitelji duhanskom dimu
Povećane razine ugljičnog monoksida, naftalena, benzena, nikla	
Dugoročni (kronični) rizici pušenja	
Srčani udar	Bore na licu
Moždani udar	Djeca će vjerojatnije početi pušiti
Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)	Neki poslodavci ne zapošljavaju pušače
Rak, uključujući rak: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pluća</li> <li>• glasnica</li> <li>• ždrijela i usne šupljine</li> <li>• jednjaka</li> <li>• gušterače</li> <li>• grlića maternice (cerviks uteri)</li> <li>• mokraćnog mjehura</li> </ul>	

## MEHANIZMI DJELOVANJA DUHANSKOG DIMA

Akutna izloženost cigaretom dimu povezana je s aktivacijom NF- $\kappa$ B, i sintezom IL-8 u alveolarnom makrofagu. Aktivirani NF- $\kappa$ B, nakon translokacije u jezgru, veže se s DNA, čime regulira ekspresiju brojnih gena uključenih u inflamatorni proces (13). Upalne su stanice neravnomjerno raspoređene po cijelom bronhalnom stablu, kako u velikim tako i u malim dišnim putovima, a nalaze se i u nesimptomatskih pušača i u bolesnika s dokazanom kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB), čiji je glavni rizički čimbenik za KOPB bilo pušenje (15). Jedina razlika između pušača koji nemaju i onih bolesnika koji imaju KOPB bila je kvantitativna, gdje su pušači s KOPB imali veći broj upalnih stanica, što je pokazano i u vlastitim istraživanjima (15).

U Republici Hrvatskoj visok je postotak pušača među zdravstvenim djelatnicima (16), čime se javnosti šalje nedosljedna poruka o štetnostima pušenja. Liječnici koji su detaljnije upoznati s pušač-

kim navikama bolesnika skloniji su intenzivnijem savjetovanju o prestanku pušenja, stoga edukaciju o pušenju treba intenzivirati na svim razinama, od fakulteta, preko specijalizacija, do trajnog medicinskog usavršavanja.

## PASIVNO PUŠENJE

Pasivno pušenje je nevoljno inhaliranje duhanskog dima. Duhanski dim iz okoliša smatra se, nakon solarog zračenja, drugim najčešćim uzrokom izloženosti kancerogenima. Dim cigarete koji se odvaja sa zažarenog vrška zapaljene cigarete zovemo sporednom strujom dima, u engleskoj literaturi "*second-hand smoke* (SHS)", sadržava veću koncentraciju kancerogena (kemikalija koje uzrokuju rak pluća), prosječno 10 puta (17), no što to sadržava glavna struja dima (*first-hand smoke*). Glavnu struju dima pušač uvlači kroz cigaretu, uglavnom preko filtera, direktno u svoja pluća. Razlog zašto se u sporednoj struji dima nalazi veća koncentracija karcinogena je to što su pri uvlačenju dima cigarete prisutni spojevi koji u potpunosti izgaraju, budući da cigareta izgara na temperaturi od 800° do 900°C. Pri pušenju cigareta sa zažarenog vrha sagorijevanje se događa pri temperaturi od 600°C, te se zbog nepotpunog sagorijevanja supstancija iz duhana, papira i aditiva, razvija N-nitrozamin, u 10 do 100-strukoj koncentraciji u usporedbi s dimom koji izdiše pušač. Dim koji ostaje nakon što se cigareta ugasi zovemo duhanski dim iz okoliša ili "*environmental tobacco smoke* (ETS)". Dim od cigarete ostaje u zraku prostorije sljedećih 8 sati! (18). Duhanski dim koji pušač izdiše nakon inhaliranog dima cigareta u svoja pluća može biti još gora od svih, jer se supstancije duhanskog dima promijene nakon kontakta s enzimima ljudskih tkiva. Duhanski dim iz okoliša (ETS) smjesa je sporedne struje dima s gorućeg kraja cigarete ("*second hand smoke*") i izdahnutog dima iz pluća pušača.

Znanstveni dokazi o pasivnom pušenju dali su nepušačima snažne argumente da zahtijevaju čisti zrak koji udišu, što isključuje mogućnost pušenja u zatvorenim prostorima, a što danas podržava zakon-ska regulativa u većini razvijenih zemalja svijeta.

### *Pasivno pušenje i rizik od alergije*

Smatra se da pasivno pušenje uzrokuje 10% smrtnih ishoda bolesti u svijetu, u djece najčešće zbog infekcija donjeg dišnog sustava (5,939.000) i zbog astme

(651.000), a u odraslih zbog ishemijske bolesti srca (2,836.000) i također zbog astme (1,246.000). To su podaci za 2004. godinu, objavljeni u časopisu *Lancet* na temelju analize rezultata iz 192 zemlje svijeta (19). Smatra se da osobe izložene pasivnom pušenju imaju veću produkciju IgE, ukupnog i specifičnog, za stanovite alergene (20).

### *Pasivno pušenje i astma u djece*

Što se tiče alergije, pasivno pušenje dokazano povećava rizik od nastanka astme u djece. Epidemiološka studija na 53 879 djece pokazala je da pasivno pušenje, bilo da je prenatalno ili postnatalno, u djece značajno povisuje vjerojatnost nastanka astme, ali i pojavu respiracijskih tegoba, poput noćnog kašlja i «sviranja u prsima» (21). Druga velika studija na 102.000 djece na državnoj razini u SAD dokazala je povezanost izloženosti duhanskom dimu u djece u njihovom domu i pojavnosti astme, uz razinu značajnosti  $p=0,026$  (22). Na tu povezanost astme i kućnog pušenja nije utjecala kvaliteta atmosferskog zraka niti socioekonomski status obitelji. Kako je u posljednjih nekoliko desetljeća prevalencija astme porasla preko 3 puta, postoje hipoteze da je to uzrokovano, barem dijelom, uočenim velikim porastom korištenja cigareta u prošlom stoljeću (1). Ta povećana potrošnja cigareta povećava izloženost pasivnom pušenju, osobito u djece, čineći povećanom pojavnost dječje astme. Pokazano je da je udio izdahnutog dušičnog oksida (FeNO), koji se smatra biomakerom inflamacije dišnih putova u astmi, povezan s izloženosti djece u dobi od 4 godine duhanskom dimu iz okoliša (23).

### *Pasivno pušenje i astma u odraslih*

Slični su podaci nađeni i u odrasloj populaciji, gdje je potvrđeno da izloženost duhanskom dimu u okolišu uzročno-posljedično povećava nastanak astme i njenih egzacerbacija (24).

## AKTIVNO PUŠENJE

Pušačke godine (*pack-years*) su indeks ukupne izloženosti duhanskom dimu, ili ukupni pušački staž. Pušačke godine važne su za dijagnostiku u smislu procjene rizika od nastanka bolesti. Smatra se da pušačke godine preko 10, značajno podižu rizik od nastanka KOPB, a pušačke godine preko 20 visoki su rizik za nastanak raka pluća i srčanog udara. Podatak o pušačkim godinama treba postojati u svakoj medicinskoj dokumentaciji osobe koja puši, ne samo pulmološkoj ili kardiološkoj, gdje je potpuno

nezaobilazno, već osobito i u obiteljskoj medicini. Računa se po sljedećoj formuli:

Broj cigareta dnevno

Pušačke godine (*pack-years*) = ----- x godine pušenja  
20

*Ekvivalenti duhana.* Neke osobe ne puše cigarete, nego druge oblike duhanskih proizvoda. Cigare sadržavaju veću količinu duhana, tako da se smatra da 20 cigareta/dan odgovara 1-3 cigare/dan, ovisno o jačini i kvaliteti cigare. Drugačije računano, prosječna jedna cigara sadrži duhana kao 10 cigareta. Duhana gotovo odgovara 1 cigareti (malo više od jedne cigarete: 98 g duhana = 105 cigareta).

## PUŠENJE I ASTMA U ADOLESCENATA

Pušenje u adolescenata smanjuje brzinu rasta plućne funkcije, čime se ne doseže očekivana veličina forsiranog ekspiracijskog volumena u prvoj sekundi (FEV<sub>1</sub>) (26). Ako adolescenti steknu trajnu naviku pušenja, njihov pad FEV<sub>1</sub> počinje znatno ranije no u nepušača (27). Plućna funkcija je funkcija dobi. To znači da se nakon rođenja plućna funkcija dalje razvija i raste, u adolescentnoj dobi postigne svoj maksimum, nakon čega slijedi vršna vrijednost (plato), do kasnih dvadesetih godina. Osobe starije od 30 godina imaju stalni godišnji gubitak plućnih volumena i protoka, fiziološki 20-30 mL FEV<sub>1</sub> godišnje. Pušači imaju veći godišnji pad FEV<sub>1</sub> nego nepušači (28,29), prosječno iznosi 60 mL godišnje (30). U pušača adolescenata taj gubitak započne prije no u nepušača, značajno skraćujući plato konstantne plućne funkcije u mladosti, a još je brži u ženskoj populaciji (31), koja je osjetljivija na dim cigareta. U pušača adolescenata dokazana je veća pojavnost astme (OR 1,83), nego u nepušača, kao i veća pojavnost rinitisa (OR 1,61). Povezanost pušenja i astme nešto je veća nego pušenja i rinitisa (32).

## PUŠENJE I ASTMA U ODRASLIH

Pušači će češće oboljeti od astme nego nepušači, iako se ne smatra da pušenje uzrokuje astmu (33). Pušenje duhana uzrokuje povećanu bronhalnu hiperreaktivnost (34). Nakon prestanka pušenja, bronhalna hiperreaktivnost u osoba s astmom se smanjuje u odnosu na astmatičare, koji i dalje nastave pušiti (35). Pušači imaju višu razinu ukupnog imunoglobulina E (IgE) nego nepušači (36), te po-

stoji veći stupanj infiltracije upalnih stanica, posebice eozinofila (37). Klinička slika pušača s astmom je teža, oni imaju teže simptome nego nepušači s astmom (38). Pušači s astmom imaju češće i teže egzacerbacije nego nepušači s astmom pa se stoga češće zateknu u hitnim službama bolnica, češće trebaju biti smješteni u intenzivnoj skrbi bolesnika, te su češće invazivno ventilirani no nepušači s astmom, uz višu stoga mortaliteta zbog astme (39).

## PUŠENJE I RINITIS

U odraslih osoba koje imaju alergijski rinitis i puše značajno je veća vjerojatnost da će razviti astmu. Što više puše, veća će biti vjerojatnost da će razviti teže stupnjeve astme, gdje će biti prisutna lošija kontrola astme (40). Pokazalo se da osobe s pušačkim godinama do 10 (1-10 *pack-years*) imaju čimbenik rizika *odds ratio* OR 1,47 da dobiju teži stupanj astme, u usporedbi s nepušačima s alergijskim rinitisom, dok osobe s pušačkim godinama preko 20, imaju rizik OR 5,59, također u usporedbi s alergičnim nepušačem.

## PUŠENJE I DERMATITIS

Na uzorku francuskih adolescenata, osim veće prevalencije astme i rinitisa, nađena je i veća prevalencija atopijskog dermatitisa u pušača (41), dok je u istraživanju na švedskoj populaciji nađena manja incidencija kožnih alergijskih promjena u pušača (42). Drugi autori to nisu potvrdili nego upravo suprotno, smatra se da postoji kumulativni učinak rane i kasne ekspozicije pušenju, uključujući i duhanski dim iz okoliša i pojave atopijskog dermatitisa odrasle dobi (43).

## LITERATURA

1. WHO Report on the Global Tobacco Epidemia, 2008. The Mpower package.
2. Đorđević V, Popović-Grle S. Alergijske bolesti i pušenje. U: Lipozenčić J i sur. Alergijske i imunosne bolesti. Zagreb: Medicinska naklada, 2011.
3. Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette smoking and infection. Arch Intern Med 2004; 164: 2206-16.
4. Almirall J, Gonzales CA, Balanzo X i sur. Proportion of community-acquired pneumonia cases attributable to tobacco smoking. Chest 1999; 116: 375-9.

5. Kolappan C, Gopi PG. Tobacco smoking and pulmonary tuberculosis. *Thorax* 2002; 57: 964-6.
6. Thompson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 2004; 24: 822-33.
7. LeSon S, Gershwin ME. Risk factors for asthmatic patients requiring intubation: a comprehensive review. *Allergol Immunopathol* 1995; 23: 235-47.
8. WHO>WHO sites>Tobacco Free Initiative>Communications>Communications and media>Previous World No Tobacco Days>World No Tobacco Day 2004.
9. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 83: Tobacco smoke and involuntary smoking. Lyon, France, 2004.
10. Wigand JS. Additives, cigarettes design and tobacco product regulation. A Report the to WHO, Tobacco Free Initiative, Tobacco product regulation group, Kobe, Japan, 28 June-02 July, 2006.
11. Nishikawa M, Nobumasa K, Ito T i sur. Superoxide mediates cigarette-smoke infiltration of neurophils into airways through nuclear factor-k B activation and IL-8 mRNA expression in guinea pig in vivo. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20: 189-98.
12. Emmons KM. Increasing motivation to stop smoking. U: Abrams DB, Niura R, Brown RA, Emmons KM, Goldstein MG, Monti PM. The tobacco dependence treatment. New Cork, London: The Guilford Press, 2003.
13. Di Stefano A, Caramori G, Oates T i sur. Increased expression of nuclear factor- k B in bronchial biopsias from smokers and patients with COPD. *Eur Respir J* 2002; 20: 556-63.
14. Isajevs S, Taivans I, Sobrina D, Strazda G, Kopeika U. Patterns of inflammatory responses in a large and small airways in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2011; aop. 10.1159/000322560.
15. Rumora L, Milevoj L, Popović-Grle S, Barišić K, Čepelak I, Žanić Grubišić T. Levels changes of blood leukocytes and intracellular signalling pathways in COPD patients with respect to smoking attitude. *Clin Biochem* 2008; 41: 837-94.
16. Vrazic H, Ljubic D, Schneider NK. Tobacco use and cessation among medical students in Croatia - results of the Global Health Professionals Pilot Survey (GHPS) in Croatia, 2005.
17. Department of Health and Human Services. The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: A Report of the Surgeon General, Rockville, USA, 2006.
18. Šimunić M. Zašto (ne)pušiti? 515 pitanja i odgovora. Zagreb: Biblioteka časopisa "Psiha", 2001.
19. Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Pruss-Ustun A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet* 2011; 377: 139-46.
20. Kimata H. Selective induction of total and allergen-specific IgE production by passive smoking. *Eur J clin Invest* 2003; 33811: 1024-5.
21. Pattenden S, Antova T, Neuberger M i sur. Parenteral smoking and children's respiratory health: independent effects of prenatal and postnatal exposure. *Tob Control* 2006; 15: 294-301.
22. Goodwin RD, Cowles RA. Household smoking and childhood asthma in the United States: a state-level analysis. *J Asthma* 2008; 45: 607-10.
23. Goodwin RD. Environmental tobacco smoke and the epidemia of asthma in children: the role of cigarette use. *Am Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 447-54.
24. Perzanowski MS, Divjan A, Mellind RB i sur. Exhaled NO among inner-city children in New Cork City. *J Asthma* 2010; 47: 1015-21.
25. Eisner MD. Environmental tobacco smoke and adult asthma. *Clin Chest Med* 2002; 23: 749-61.
26. Gold DR, Wang X, Wypij D, Speizer FE, Ware JH, Dockery DW. Effects of cigarette smoking on lung function on adolescent boys and girls. *N Engl J Med* 1996; 335: 931-7.
27. Sherill DL, Lebowitz MD, Knudsoin RJ, Burrows B. Smoking and symptoms effects on the curves of lung function growth and decline. *Am J Respir Dis* 1991; 144: 17-22.
28. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977; 1: 1645-8.
29. Popović-Grle S, Pavičić F, Barran I, Plavec D. Could annual FEV<sub>1</sub> decline in smokers predict development of COPD? ERS Annual Congress. Berlin, September 20-24, 1997. *Eur Respir J* 1997; 10 (suppl. 25): 94.
30. Anthonisen NR, Conté JE, Murria RP. Smoking and lung function of lung health study participants alter 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 675-9.
31. Downs SH, Brandli O, Zellweger JP i sur. Accelerated decline in lung function in smoking women with airway obstruction: SAPALDIA 2 cohort study. *Respir Res* 2005; 6: 45.
32. Gomez M, Vollmer WM, Caceres ME, Jossen R, Baena-Cagnani CE. Adolescent smokers are at greater risk for current asthma and rinitis. *J Tuberc Lung Dis* 2009; 13: 1023-8.
33. Gilliland FD, Islam T, Berhane H i sur. Regular smoking and asthma incidents in adolescents. *Am Rec Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1094-100.
34. Willemse BMW, Postma DS, Timens W, ten Hacken NHT. The impact of smoking cessation on respiratory symptoms, lung function, airway hyperresponsiveness and inflammation. *Eur Respir J* 2004; 23: 464-76.

35. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 2004; 24: 822-33.
36. Popović-Grle S. Kriteriji alergološke dijagnostike bronhalne senzibilizacije u kroničnih opstruktivnih bolesti pluća (magistarski rad). Zagreb: Medicinski fakultet, 1989.
37. Botelho FM, Llop-Guevara A, Trimble NJ i sur. Cigarette smoke differentially impacts eosinophilia and remodeling in a house dust mite asthma model. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011, epub ahead Feb. 11.
38. Vesterinen E, Kaprio J, Koskenvuo M. Prospective study of asthma in relation to smoking habits among 14,729 adults. *Thorax* 1988; 43: 534-9.
39. Silverman RA, Boudreaux ED, Woodruff PG i sur. Cigarette smoking among asthmatic adults presenting to 64 emergency departments. *Chest* 2003; 123: 1472-9.
40. Polosa JR, Russo C, Caponnetto P i sur. Greater severity of new onset asthma in allergic subjects who smoke: a 10-year longitudinal study. *Respir Res* 2011; 24: 12(1): 16 Epubahead of print 31 Jan 2011.
41. Annesi-Maesano L, Oryszczyn M, Raheison C i sur. Increased prevalence of asthma and allied diseases among active adolescent tobacco smokers after controlling for passive smoking exposure. A cause for concern? *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1017-23.
42. Hjern A, Hedberg A, Haglund B, Rosen M. Does tobacco smoke prevent atopic disorders? A study of two generations of Swedish residents. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 908-14.
43. Lee CH, Chiang HY, Hong CH i sur. Lifetime exposure to cigarette smoking and development of adult-onset atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2010; Nov 4, doi 10.1111/j.1365-2133.2010.10116x

## S U M M A R Y

### ALLERGIC DISEASES AND SMOKING

#### S. POPOVIĆ-GRLE

*Zagreb University Hospital Center, Jordanovac Department for Lung Diseases, Zagreb, Croatia*

Cigarette smoking is a major risk to the overall burden of disease in developed countries. Smoking influences disease development, disease outcome and therapeutic success. Cigarettes with low tar, which do less harm, do not exist, nor there is a safe level of smoking. Passive smoking is involuntary inhalation of tobacco smoke. Environmental tobacco smoke is the second most common cause of carcinogen exposure. Passive smoking, whether prenatal or postnatal in children, increases the likelihood of asthma, similar as in adults. Active smoking increases total immunoglobulin E (IgE) level and inflammatory cell infiltration, especially eosinophils. Tobacco smoking increases bronchial hyperreactivity. Clinical picture of asthma in smokers is more severe in terms of symptoms, with more frequent exacerbations and invasive intubation with increased mortality rate than in asthmatics nonsmokers. Smokers have a higher prevalence of allergic rhinitis and atopic dermatitis.

*Key words:* smoking, passive smoking, immunoglobulin E, bronchial hyperreactivity, asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis



## EPIDEMIOLOGIJA ALERGIJSKIH BOLESTI

BORISLAV ALERAJ i BRANIMIR TOMIĆ

*Služba za epidemiologiju zaraznih bolesti, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, Hrvatska*

Epidemiologija neke bolesti podrazumijeva njenu učestalost i rasprostranjenost, pravilnosti nastanka i održavanja među ljudima te načine sprječavanja i suzbijanja. U članku se navode epidemiološke osobine važnijih alergijskih bolesti, sistematizirani su etiološki čimbenici i okolnosti nastanka te prikazane mogućnosti smanjenja utjecaja alergijskih bolesti. Rad se temelji na kritičkom pregledu domaće i svjetske literature, na obradi podataka o hospitalizacijama u Hrvatskoj, a na temelju vlastitog epidemiološkog iskustva i iskustva u kreiranju programa mjera zdravstvene zaštite predstavljene su mjere sprječavanja i suzbijanja. Alergije su prisutne svuda u svijetu, ali ne ni s podjednakim intenzitetom niti strukturom. Osnovni odgovor ljudskog organizma svuda je podjednak s jednakim alergijskim bolestima, a alergeni mogu biti drugačiji. U Hrvatskoj se bolnički najčešće liječe urtikarije i alergijska astma. Uz suvremenu terapiju važna je organizacija zdravstva, osobito hitne službe za rješavanje naglih anafilaktičkih i drugih teških stanja. Zdravstveni odgoj zadaća je svih razina zdravstva. Danas je uobičajeno praćenje koncentracije peluda u zraku i obavještanje preko medija. U prevenciji je uz ostalo važna i praksa ispravne uporabe lijekova. Ljudi će se prilagoditi i na život s učestalijim alergijama, a medicina će im u tome pomoći poznavanjem uzroka nastanka alergija te uspješnim mjerama liječenja, suzbijanja i sprječavanja.

**Ključne riječi:** alergijske bolesti, epidemiologija, preventivne mjere

**Adresa za dopisivanje:** Mr. sc. Borislav Aleraj, dr. med.  
Hrvatski zavod za javno zdravstvo  
Služba za epidemiologiju zaraznih bolesti  
Rockefellerova 7  
10000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: borislav.aleraj@hzjz.hr

### UVOD

Alergija se može ukratko opisati kao neumjeren i stoga nepovoljan imuni odgovor organizma na neki imunološki podražaj, tj. na dodir s nekim antigenom, u ovom slučaju nazvanim alergenom, a što se kao smetnje ili kao bolest ispoljuje u ponovljenim susretima s tim alergenom (1). Alergije i alergijske bolesti vrlo su rasprostranjene i uzrokuju poteškoće mnogim ljudima diljem svijeta pa se stoga vrijedi pozabaviti epidemiologijom (2-4) tih bolesti i epidemiološkim mogućnostima smanjenja učestalosti alergija i prevencije. Kada se govori o epidemiologiji neke bolesti misli se prvenstveno na ona obilježja koja pokazuju na koji način ona pogađa ljude, tj. na njenu učestalost i rasprostranjenost ili raspodjelu (distribuciju) te na pravilnosti i zakonitosti njena nastanka i održavanja među ljudima što podrazumijeva i uzrok/etiologiju bolesti. No dok je objektivno mjerenje pojavljivanja i rasprostiranja alergijskih bolesti razmjerno lako moguće, iako zahtijeva velik rad, na području razumijevanja imunološke podloge još uvijek postoje mnoge nepoznanice

iako se zna da se radi o poticanju nastanka tkivnih IgE protutijela, oslobađanju histamina u trenutku njihove aktivnosti i nastanku promjena u tkivima i organima sličnih upali, sa sekrecijom, oticanjem, crvenilom, svrbežem i dr. (1,5,6).

Ovaj će članak dati opći uvid u brojnost i težinu pojedinih važnijih alergijskih bolesti, pokazati koga one više ili manje pogađaju, nastojati sistematizirati najvažnije etiološke čimbenike i podsjetiti na najčešće mehanizme i okolnosti nastanka te na kraju pokazati važnije mogućnosti i metode smanjenja utjecaja alergijskih bolesti na ljude i mogućnosti prevencije alergijskih bolesti.

Cilj nam je dati suvremen pregled znanja o epidemiologiji alergijskih bolesti u nas i u svijetu, prikazati osnovne epidemiološke osobine važnijih alergijskih bolesti u Hrvatskoj te razmotriti mjere prevencije i suzbijanja.

Rad se temelji na kritičkom pregledu domaće i svjetske literature o epidemiologiji alergijskih bolesti te

na obradi i prikazu godišnjih podataka o hospitalizacijama zbog važnijih alergijskih bolesti u Hrvatskoj, koje redovito prikuplja i obrađuje Hrvatski zavod za javno zdravstvo, i to najnovijih raspoloživih, za godinu 2008. i 2009. Primijenjene su standardne deskriptivne epidemiološke metode za prikaz zastupljenosti spolova, raspodjele prema dobi i dr. U kritičnom pregledu, uključujući i odlomak o prevenciji i suzbijanju kao i u osvrtu i zaključku, dana su mišljenja i zaključci na temelju vlastitog epidemiološkog iskustva i iskustva u kreiranju programa mjera zdravstvene zaštite.

## ETIOLOGIJA I OKOLNOSTI NASTANKA ALERGIJSKIH BOLESTI

Iskustvo pokazuje, a poznavanje imunologije i patofiziologije alergijskih bolesti potvrđuje, da je za nastanak alergija najčešće odgovoran određen potentni alergen, opetovano ili protrahirano izlaganje alergenu, a pogoduje mu parenteralni unos u organizam, izravno u tkiva (kontakt sa sluznicama blizak je parenteralnom unosu). Kao potentni alergeni pokazali su se proteini, ili manje molekule vezane na proteine (hapteni). Međutim, uz česte i poznate alergene iskustvo pokazuje da praktički sve oko nas može u nekim okolnostima prouzročiti alergiju. Za nastanak alergije, prema iskustvu, važna je i konstitucija organizma odnosno sklonost, koja se često i naslijeđuje, a naziva se obično atopijskom dijatezom ili sklonošću alergijskom reagiranju koji puta i na organima koji nisu bili izravno u kontaktu s alergenom.

Tablica 1

### Česte okolnosti alergizacija

Okolnost	Tipične alergije
U svakodnevnom životnom okolišu	Peludne alergije Alergije na kućnu prašinu
Kao profesionalna bolest	Četkari, stolari, praonički radnici, kućni poslovi – domaćice, zdravstveni djelatnici i dr.
Alergije na hranu, piće	Najčešće: koštuničavo voće, kikiriki, orasi, lješnjaci, zatim jagode, plodovi mora, jaja, grah, osvježavajuća bezalkoholna pića, suho meso i dr.
Alergije pri liječenju i medicinskim postupcima (jatrogene alergije)	Lijekovi: penicilin (penicilinska alergija, anafilaktički šok), sulfonamidi i dr. stomatološki lijekovi kontrastna sredstva (jod)

Specifični alergeni su brojni (7-10). Radi pregleda, važnije skupine ili tvari prikazane su u tablici 2.

Tablica 2

### Važnije skupine tvari koje sadrže alergene

Hrana, piće	Pelud
Lijekovi (7,8)	Guma (lateks; poliizopren) (9, 10)
Cjepiva	Životinjski otrovi
Kozmetika	Životinjska dlaka i slina
Kemijske tvari u radnoj okolini	Perje
Plijesan (gljive, gljivice)	Roževina kože i dr.

Čini se da su u nastanku alergija važni i psihogeni faktori odnosno psihogene alergijske reakcije. Nerijetko se može čuti da je netko dobio osip od nerviranja ili pri susretu s nekom mrskom osobom, sve kao posljedica endogenog izlučivanja histamina. Vjerojatno postoje i psihogeni socijalno uvjetovani čimbenici, pa tako neke alergije koje su bile nekada jako popularne i proširene, danas su od mnogih zaboravljene (na primjer, alergija na jagode), a danas je to kikiriki (11) u mnogim zemljama, lješnjak, konzervirana osvježavajuća pića i sl. U etiologiji kao što je spomenuto, određenu ulogu ima i genetska konstitucija (12) i nasljeđe, što se može uočiti u vezi s određenim razlikama vezanima uz rase ili etnicitet (13).

### UČESTALOST I RASPROSTRANJENOST

Dnevne razlike u intenzitetu otpuštanja peluda biljaka mogu utjecati na dnevne razlike u učestalosti alergijskih bolesti. Otpuštanje peluda obično je najjače u jutro. Mnoge alergijske bolesti odlikuje sezonska pojava, na primjer, peludne alergije, jer su vezane uz cvatnju pojedinih biljaka i u cjelini su češće ljeti nego zimi, čak su neke zimi i posve odsutne. Slično je i s alergijama zbog uboda nekih insekata. Što se tiče prehrambenih alergija, danas sezonska pojava više nije tolika izražena kao ranije, jer su mnoge namirnice, osobito povrće i voće dostupne tijekom cijele godine.

Alergije su prisutne svuda u svijetu, ali ne svuda s podjednakim intenzitetom ili strukturom. Osnovni odgovor ljudskog organizma svuda je podjednak s jednakim alergijskim bolestima, a alergeni mogu biti drugačiji. Prema podacima iz literature, neki oblik alergije ima velik dio svih ljudi. Najčešće se spominje udio od 30% do 40%, a ima i viših procjena. U Europi su alergije česte, osobito astma, najčešće na sjeveru, u Engleskoj (14), više na zapadu nego na istoku Europe (15, 16). U Indiji su češće alergije na hranu, malo je rinitisa odnosno peludne alergije i astme (17, 18), u Kini su prehrambene alergije rijet-

ke, najčešće se očituju kao urtikarija (19), a astma česta, ali rjeđa nego na primjer u SAD-u. (19). U Rusiji je manje astme nego u Norveškoj (20). U Finskoj je podatke prikupila poznata Karelijska studija (21). O Africi nema puno podataka, ali registriraju se alergije na hranu, npr. na ananas, kikiriki i sl. (22).

Zahvaljujući tzv. globalizaciji i intenzivnoj međunarodnoj razmjeni dobara mnogi prehrambeni alergeni postali su svuda prošireni, a izlaganje se povećava i čestim putovanjima ljudi po cijelom svijetu. U tom se pogledu čovječanstvo u znatnoj mjeri izjednačava. Ne začuđuje da se i na međunarodnim zračnim lukama mogu uz razne druge zdravstvene potrepštine za međunarodne putnike, npr. za zaštitu od putničke tromboze, od dijareje i dr, mogu naći i brošure na svim svjetskim jezicima s porukama "alergičan/alergična sam na ovu namirnicu, molim vas jelo bez toga".

Zemljopisna raspodjela alergija unutar naše zemlje također nije ujednačena, već se opet veže na rasprostranjenje pojedinih biljaka, na primjer, ambrozije i dr. (23-25).

Značenje i osobine pojedinih alergijskih bolesti u raznim skupinama našeg stanovništva predmet su mnogih istraživanja i o tome je objavljeno više radova (26-29). O relativnoj zastupljenosti i učestalosti alergijskih bolesti u Hrvatskoj može se dobiti uvid i iz podataka o hospitalizacijama koje prati Hrvatski zavod za javno zdravstvo na temelju izvještaja svih naših bolnica. U tablici 3. su prikazane važnije alergijske bolesti zbog kojih su bolesnici morali biti hospitalizirani u 2008. i 2009.

Tablica 3

*Hospitalizacije zbog alergijskih bolesti u Hrvatskoj 2008. i 2009.*

Bolest	Broj hospitaliziranih bolesnika	Broj hospitaliziranih bolesnika
	2008. god.	2009. god.
Alergijska urtikarija	1423	944
Alergijska astma	989	761
Angioneurotski edem (Quincke)	296	285
Alergijski kontaktni dermatitis	210	153
Alergijski gastroenteritis	100	76
Peludni/sezonski rinitis	83	24
Status astmatikus	75	89
Medikamentni osip	50	139
Anafilaktički šok nesp.	50	60
Anafilaktički šok od hrane	39	17
Dermatitis uzrokovan hranom	14	20
Hipersenzitivni pneumonitis	8	4

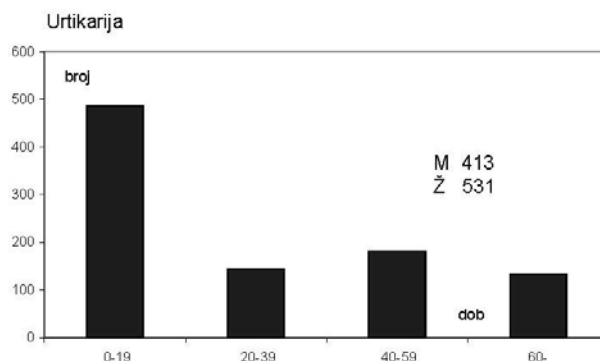
Podaci: Hrvatski zavod za javno zdravstvo

Vidi se da su najčešće bile urtikarije, pa zatim aler-

gijska astma. Teški anafilaktički šok uzrokovan hranom srećom nije čest. Iz podataka o hospitalizacijama može se procijeniti odnos zahvaćenosti spolova te razlike obolijevanja s obzirom na dob. Ukupno se može reći da alergijske bolesti zahvaćaju oba spola gotovo podjednako, ali muškarce ipak malo više. Jedino kod kontaktnog alergijskog dermatitisa vidi se značajna prevaga ženskog spola (grafikon 1-5). Na grafikonima se vidi dobna i spolna zastupljenost kod nekih važnijih i brojnijih alergijskih bolesti u Hrvatskoj 2008. i 2009. godine.

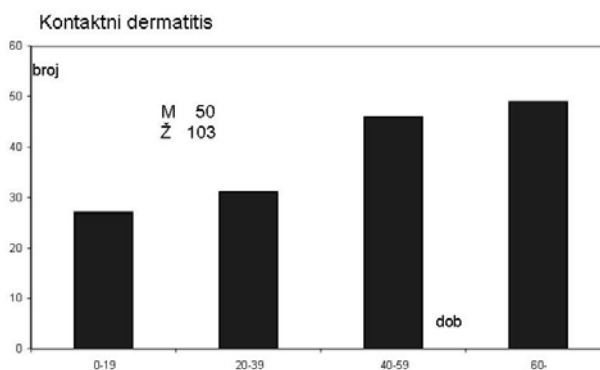
Urtikarije najviše zahvaćaju najmlađe dobne skupine (graf. 1). Kontaktni dermatitis najučestaliji je u dobi od 40 do 59 godina. Znatno više zahvaća žene (graf. 2). Astma s težim smetnjama zahvaća mlade znatno više nego stare osobe. Među bolesnicima malo pretežu muškarci (graf. 3). Anafilaktički šok uzrokovan hranom nije čest (56 hospitaliziranih u dvije godine). Javlja se podjednako u svim dobnim skupinama, no nešto više u dobi 40-59 godina (graf. 4). Peludni, sezonski rinitis (graf. 5), razumije se, iziskuje hospitalizaciju samo malog dijela svih zahvaćenih osoba. Najčešće su to osobe u dobi 10 do 19 godina, a kasnije se učestalost vidno smanjuje.

Graf 1. Urtikarija



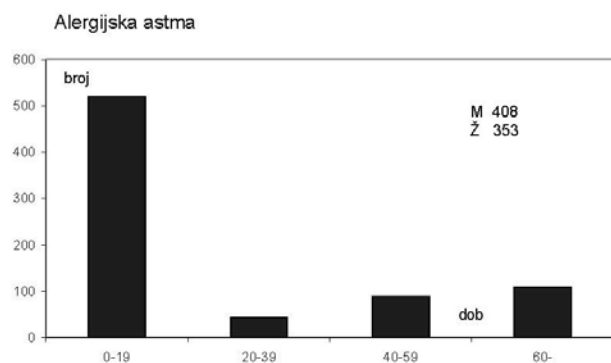
Podaci: Hrvatski zavod za javno zdravstvo

Graf. 2. Kontaktni dermatitis



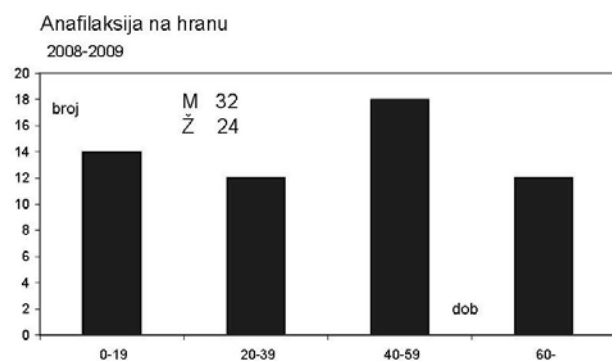
Podaci: Hrvatski zavod za javno zdravstvo

Graf. 3. Alergijska astma



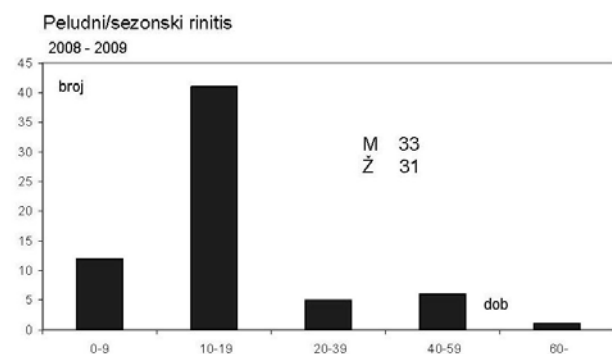
Podaci: Hrvatski zavod za javno zdravstvo

Graf. 4. Anafilaksija na hranu 2008-2009.



Podaci: Hrvatski zavod za javno zdravstvo

Graf. 5. Peludni/sezonski rinitis 2008-2009.



Podaci: Hrvatski zavod za javno zdravstvo

## OKOLNOSTI NEKIH TIPIČNIH ALERGIJSKIH BOLESTI

Peludna alergija (hunjavica, groznica ili dišne poteškoće) nastaje opetovanim izlaganjem peludu nekih biljaka najčešće onih koje se oprašuju zrakom

(vjetrom) a imaju veličinu peluda takvu da pri udisaju lako stignu na površinu alveola. To su breza, lipa, livadne trave, pelin, ambrozija i dr. Ta se alergijska bolest odlikuje jasnim sezonsvom odnosno javlja se usporedo s cvatnjom pojedinih biljaka. U posljednje je doba u nas sve značajnija alergija na ambroziju. Ambrozija (*Ambrosia artemisiifolia*) je korov stigao u Europu, točnije u Ukrajinu, u 19. stoljeću s pošiljkama žita iz Sjeverne Amerike i od onda se postupno širi prema jugu (30). K nama je došla 1941. i do sada se proširila posvuda u kontinentalnom dijelu zemlje, a i na nekoliko mjesta u priobalju (Kvarner, Zadar, Makarska).

Dišne smetnje kao posljedica alergizacije na kućnu prašinu. Opetovano izlaganje dišnih putova sadržaju prašine u kući, koja uz neorganske tvari sadrži čestice perja iz posteljine, roževinu kože, možda i alergene plijesni, a također i sasušene ostatke sitnih stanovnika gotovo svakog prostora - grinja. Grinje kućne prašine hrane se najviše ostacima detritusa kože ukućana, ali i šećerom i dr., a žive u tzv. mikroklimatskim nišama u stanovima, u neravninama zidova s dovoljno vlage, u madracima kreveta i dr. Poznatije grinje iz te skupine su *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Euroglyphus maynei*, *Glyciphagus domesticus* i dr. Jedan od važnijih čimbenika u nastanku dišnih alergija je i perje odnosno čestice perja. Nekada se perje puno koristilo u posteljini, danas je sve rjeđe, i zamjenjuje ga sintetika, pa su i te alergije nešto rjeđe.

Histaminsko otrovanje plavom ribom. To nije prava alergijska bolest jer se ne temelji na imunom odgovoru već se histamin unosi u nekom obroku jela, ali izgled je tipičan, s urtikarijama, eritemom, palpacijama i smetnjama disanja. To stanje nastaje kada se plava riba, inače bogata histidinom, drži na nedovoljno hladnom mjestu (oko 10° C), i tada autolizom i prodorom bakterija iz crijeva u mišić pod njihovim utjecajem dolazi do pretvorbe histidina u histamin. Uočeno je da se tu može razviti i tolerancija, a možda i hiposenzibilizacija, tj. umanjene odgovora na histamin u osoba koje češće u svojoj prehrani imaju plavu ribu, moguće povremeno s povećanim količinama histamina.

## MJERE SMANJENJA UČESTALOSTI I MJERE PREVENCIJE ALERGIJSKIH BOLESTI

Mjere su usmjerene u nekoliko područja:

- uklanjanje alergena iz ljudske okoline
- izbjegavanje skupnog opetovanog ili kroničnog izlaganja poznatim potentnim alergenima

- pojedinačno osobno izbjegavanje alergena za koji se pokazalo da toj osobi izaziva alergijske smetnje
- medikamentne mjere, izravne i neizravne i dr.

Uklanjanje alergena najpoznatije je kod vrlo rasprostranjene alergije na pelud trava i korova. Sastoji se u sustavnom uklanjanju korova, posebno ambrozije. U tome postoje mnogi važni detalji što ih djelatnosti koje provode uklanjanje moraju poznavati kako bi uspjele. Posebno je velik problem ambrozije u tome, što joj je sjeme vrlo otporno i vitalno pa može u tlu preživjeti i 40 godina da bi se u povoljnim okolnostima razvila nova biljka. Stoga je važno uklanjati ambroziju prije nego procvjeta i prije nego što sjeme sazrije. Važno je i vađenje biljke iz korijena, kako se ne bi već iste sezone ponovo razlistala i cvala. Također je vrlo poznato i rašireno uklanjanje kućne prašine. Od davnina je poznato da se prostori u kojima čovjek obitava trebaju čistiti od prašine i prozračivati zbog više zdravstvenih razloga, između ostaloga i radi smanjenja mogućnosti nastanka dišnih smetnji, koje su često alergijske geneze, a povezanih s kućnom prašinom. Kod osoba s vrlo izraženom alergijom na kućnu prašinu kvaliteta čišćenja mora biti osobito dobra kako bi se što više uklonilo sasušene ostatke grinja kućne prašine. U tu su svrhu prikladni dobri usisavači prašine koji sprječavaju sekundarno raspršivanje sitnih čestica (na primjer, uvlačenjem prašine u vodu). Također je važno i redovito krečenje (bojenje) zidova i izbjegavanje vlage u stambenim prostorima kako bi se uklonilo za grinje povoljne životne uvjete. Uz to se može spomenuti i potreba čistoće držanja životinja u kući. To podrazumijeva uklanjanja njihove otpale dlake koja je često obložena i slinom, kako bi se izbjeglo senzibilizaciju udisanjem i kontaktom.

Uklanjanje poznatih alergena iz radne i životne okoline. Ta se mjera odnosi na plijesni, gumu – lateks, kemikalije, detergente i mnoge druge tvari, ovisno o vrsti posla i prisutnih alergena, a danas su mnoge od kemijskih tvari vrlo česte i u kućanstvima. Promjena boravišta je koji puta jedini izlaz iz alergijskih poteškoća, npr. odlazak u područje gdje ne raste neka biljka koja izaziva alergiju.

Važna je i ispravna uporaba lijekova. Lijekove ne bi trebalo rabiti ni prečesto niti predugo, kako bi se izbjeglo alergizaciju. To se u praktičnom smislu svodi na preporuku da lijekove uvijek treba uzimati u dogovoru s liječnikom, na primjer, kapljice za nos, antibiotici i dr.

#### *Individualna zaštita antialergijskim lijekovima alergičnih osoba*

Tu se mjeru može shvatiti i kao liječenje i kao profilaksu. Radi se o redovitom uzimanju određenih

antialergijskih lijekova obično za vrijeme sezone cvatnje i sl.

#### *Informiranost i zdravstveni odgoj*

Opći zdravstveni odgoj i prosvjeđivanje pridonose umanjuju utjecaja alergijskih bolesti. Znanje i svijest ljudi o postojanju alergijskih bolesti i okolnostima njihova nastanka i o načinima kontrole mogu bitno utjecati na smanjenje broja alergijskih smetnji. Struktura zdravstvenog prosvjeđivanja i osnovni sadržaji trebali bi biti ovi:

- kako prepoznati znakove alergije
- informacija o postojanju i o načinu pristupa alergološkoj dijagnostici (31)
- otkrivanje odgovornog alergena (informacija o mogućnostima liječenja)
- svijest o postojanju vlastite alergije i o odgovornom alergenu (hrana, lijek, kemikalija, pelud i dr.)
- sustavno izbjegavanje tog alergena, uz upute o načinu izbjegavanja
- obavijest okolini: liječnicima, ukućanima i drugima o postojanju neke alergije (npr. alergija na lijekove, na ubod osa, ili alergija na neko jelo i sl.) po potrebi i zabilješka među osobnim dokumentima, ako se dogodi teški oblik alergije s gubitkom svijesti.

#### *Individualna profilaksa*

Kod alergijskih bolesti velik dio intervencije u cilju smanjenja ukupnog broja bolesnih odnosno alergijskih epizoda ide na razinu pojedinca odnosno na sustavno ispravno tretiranje pojedinaca. To su ove mjere:

- medikamentna profilaksa smetnji (već spomenuta), na primjer, antialergijskim lijekovima za vrijeme cvatnje neke biljke i sl;
- imunološka zaštita – desenzibilizacija (hiposenzibilizacija) također se može smatrati i liječenjem, putem planskog ograničenog izlaganja malim količinama alergena radi smanjenja pretjeranog intenziteta imunog odgovora. Treba reći da postoji i prirodna desenzibilizacija, ako je intenzitet izlaganja nekom alergenu limitiran količinski i vremenski pa se i stanje alergije može popraviti;
- imunoprofilaksa (cijepjenje) protiv nekih dišnih infekcija, za osobe s dišnim alergijskim smetnjama npr. s astmom, jer takve infekcije mogu agraviirati simptome astme:
  - protiv gripe
  - protiv *Hemophilus influenzae* tipa b
  - pneumonokokne infekcije

Kod cijepjenja alergičnih osoba javljaju se i određene poteškoće. Naime, nastoji se izbjeći alergiju na neki od sastojaka cjepiva, a to kod multialergičnih osoba s astmom (atopičari) nije lako. Posebno treba misliti na neke česte prehrambene alergene, na

primjer, emulgatore iz mliječnih proizvoda koji se često rabe u modernim cjepivima. Stoga je jedna od preventivnih taktika odnosno mjera za izbjegavanje alergija i ta da se u cjepivima i u lijekovima nastoji ne primjenjivati tvari koje se često susreću u svakodnevnom životu, kao što su konzervansi iz hrane, emulgatori i stabilizatori iz mliječnih proizvoda i sl. Uz to, korisno je i izbjegavanje bjelancevina životinja u lijekovima, cjepivima i kozmetici.

### Program mjera i organizacija zdravstva

Adekvatna zdravstvena pomoć ali i organizacija zdravstva kod alergijskih je bolesti vrlo važna (12). Glavni neposredni zdravstveni čimbenici su ovi:

- dobro organizirana hitna služba za rješavanje naglih anafilaktičkih i drugih teških stanja (Quinckeov edem).
- zdravstveni odgoj, trebaju ga provoditi svi u zdravstvu
- postojanje dostupnih alergoloških ambulanti i službi
- kapaciteti za bolničko liječenje

Neizravni ali važni element prevencije je praksa ispravne uporabe lijekova.

Posebne javnozdravstvene mjere obuhvaćaju:

- praćenje koncentracije peluda u zraku (provode ga zavodi za javno zdravstvo);
- obavještanje ljudi preko medija o prisustvu određenih alergena;
- kontrola emisije potencijalnih alergena u okoliš, posebno zrak.

## OSVRT I ZAKLJUČAK

Jesu li alergije u porastu? Sigurno postoje promjene u njihovoj strukturi i najčešćim vanjskim etiološkim čimbenicima, a mnogi opažaju da su u tzv. modernim društvima alergije češće i u porastu. O tome ima mnogo dobro dokumentiranih članaka iz raznih strana svijeta (v. literaturu). Porast se pripisuje promjenama u načinu života koje bi se možda najkraće mogle opisati kao preoprezan i prečist život, kao i urbani način života u zatvorenim prostorima, pri čemu vjerojatno izostaje prirodna desenzibilizacija opetovanim kontaktima od djetinjstva s mnogim alergenima iz prirode.

No ljudi će se kao i uvijek sigurno prilagoditi i na život s alergijama, a medicina će im u tome nastojati pomoći što boljim poznavanjem razloga koji dovede do alergija i razvojem uspješnih mjera liječenja, suzbijanja i sprječavanja.

## LITERATURA

1. Roitt I, Brostoff J, Male D.: Immunology, fourth edition. Philadelphia: Mosby, 1996, 144.
2. Mc Mahon B, Pugh TF. Epidemiology; principles and methods. Boston: Little Brown, 1970, 375. r.
3. Duffy DL. Epidemiology of asthma and allergy, 2009; dostupno na URL adresi: <http://www.qimr.edu>
4. Žuškin E. Okoliš i nespecifične bolesti respiracijskog sustava. U: Vorko-Jović A, Strnad M, Rudan I, ur. Epidemiologija kroničnih nezaraznih bolesti. Zagreb: Laser-plus, 2007; 22-4.
5. Boerma C. Allergies and Histamine. 2007; dostupno na URL adresi: <http://www.healthmad.com>
6. Eigenmann PA, Sicherer SC, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. Pediatrics 1998; 101.
7. Lipozenčić J. Medikamentozni egzantem. U: Lipozenčić J i sur.: Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2004, 135-41.
8. Lipozenčić J, Ljubojević S. Alergijske reakcije na lijekove-dijagnoza, liječenje i testiranje. Medicus 2007; 16: 33-6.
9. Hamilton RG. Latex allergy: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. 2010, Dostupno na URL adresi: <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~kIk9CsJJV8AoHg>
10. Hamilton RG. Diagnosis of natural rubber latex allergy. Methods 2002, 27: 22-31
11. Sicherer S, Muñoz-Furlong A, Sampson H. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by means of a random digit dial telephone survey. A 5-year follow-up study. J Allergy Clin Immunol 2003; 112: 1203-07.
12. Ivković-Jureković I. Genetička osnova alergijskih bolesti. Paediatr Croat 2008; 52: 237-41.
13. Hannaway PJ, Connelly ME, Cobbett RM, Dobrow PJ. Differences in race, ethnicity, and socioeconomic status in schoolchildren dispensed injectable epinephrine in 3 Massachusetts school districts. Ann Allergy Asthma Immunol 2005; 95:143-8.
14. A review of services for allergy: The epidemiology, demand for and provision of treatment and effectiveness of clinical interventions DH, 2006, 98.
15. Matricardi PM. Prevalence of atopy and asthma in eastern versus western Europe: why the difference? Ann Allergy, Asthma Immunol 2001; 87, Supp 1: 24-7.
16. Bousquet PJ, Leynaert B, Neukirch F i sur. Geographical distribution of atopic rhinitis in the European Community; Respiratory Health Survey. Allergy 2008; 63: 1301-09.

17. Singh AB, Kumar P. Common environmental allergens causing respiratory allergy in India. *Indian J Pediatrics* 2007; 69: 245-50.
18. Shaikh WA, Shaikh SW. Allergies in India; An analysis of 3389 patients attending an allergic clinic in Mumbai, India. *J Indian Med Assoc* 2008; 106: 220-6.
19. Rubenstein HS, Rubenstein JS. Impressions of clinical allergy in China. *JAMA* 1984; 252: 3127.
20. Selnes A, Odland J Ø, Bolle R, Holt J, Dotterud L K, Lund E. Asthma and allergy in Russian and Norwegian schoolchildren: results from two questionnaire-based studies in the Kola Peninsula, Russia, and northern Norway. *Allergy* 2001; 56: 344-8.
21. von Hertzen LC, Pekkarinen PT, Laatikainen T, Mäkelä MJ, Haahtela T. Herpes simplex virus and atopy in Finnish and Russian Karelian children. *Eur Respir J* 2007; 30: 809-10.
22. Boakye D. Infections and food allergies in Africa, 2008. dostupno na URL adresi: <http://ec.europa.eu/research/allergy.pdf/boakye.pdf>
23. Peternel R. Incidencija peludne alergije po prostornim jedinicama Republike Hrvatske. *HČJZ* 2009; br 5, dostupno na URL adresi: <http://www.hcz.hr/clanak.php?id=14025&rnd=>
24. Peternel R, Musić Milanović S, Srnc L: Airborne ragweed (*Ambrosia artemisiifolia* L.) pollen content in the city of Zagreb and implications on pollen allergy. *Ann Agricultural Environ Med* 2008; 15: 125-30.
25. Peternel R, Srnc L, Čulig J, Zaninović K, Mitić B, Vukušić I. Atmospheric pollen season in Zagreb (Croatia) and its relationship with temperature and precipitation. *Intern J Biometeorol* 2004; 48: 186-91.
26. Raos M, Dodig S, Bela-Klancir S, Kovač K, Koncul I. Učestalost preosjetljivosti na pojedine alergene u djece s atopijskim dermatitisom. *Pediatr Croat* 1998; 42: 159-63.
27. Aberle N, Reiner Banovac Ž. Epidemiological examination of asthma in children. *Paediatr Croat* 1998; 42: 9-14.
28. Banac S, Lah K, Tomulić V i sur. Prevalence of asthma and allergic diseases in Croatian children is increasing; Survey study. *CMJ* 2004; 45: 721-6.
29. Ivković-Jureković I. Astma – epidemiologija, čimbenici rizika i patofiziologija. *Paediatr Croat* 2006; 50: 1-14.
30. Ambrozija, biljka koja stvara alergijske nevolje. *Epidemiološki vjesnik*, br. 8/2002.
31. Milavec-Puretić V, Lipozenčić J. Alergološka dijagnostika u Klinici za kožne i spolne bolesti KBC-a Zagreb, 2008, dostupno na URL adresi: <http://www.pliva.net>

## S U M M A R Y

### EPIDEMIOLOGY OF ALLERGIC DISEASES

B. ALERAJ and B. TOMIĆ

*Croatian National Institute of Public Health, Zagreb, Croatia*

The article gives a critical review of the main epidemiological features of allergic diseases, their frequency, distribution and etiologic background as well as the possibilities of prevention and control, based on current literature. Statistical data for Croatia, collected by the Croatian National Institute of Public Health, are used to present actual epidemiological situation in Croatia. Basic descriptive epidemiological methods were used to express age and sex distribution, etc. In comments and review of preventive measures, our own epidemiological experiences and experience acquired on creating the national programs of health measures were used. The genesis of allergies usually implies the influence of various potent environmental allergens such as proteins or smaller molecules attached to proteins (haptens) through repeat or continuous exposure by contact, alimentary or respiratory route, and parenteral route as most efficient (mucous membrane exposure is similar to parenteral exposure). In addition, almost all substances from our environment may, under certain circumstances, become allergens and produce allergic reaction. Individual constitution that is inherited also plays a role. Allergic diseases are present all over the world, however, with variable frequency. Response to an allergen is generally the same, causing distinct allergic diseases like urticaria, anaphylactic shock, asthma, etc., while the main allergens can be different. It is estimated that 30%-40% of all people have some type or manifestation of allergy. According to our Institute data, in Croatia hospitalization was mostly required for allergic urticaria and allergic asthma, followed by Quincke's edema. Optimal treatment and appropriate healthcare structure are essential for efficient control and prevention of allergic diseases. The main direct elements are as follows: well organized emergency service for anaphylactic and other severe conditions; health education expected from all levels of healthcare system; allergology outpatient services available; and sufficient hospital capacities. An indirect yet important element is optimal drug prescribing and usage practice. Other specific public health measures include: pollen air concentration monitoring by public health institutes; information on particular allergen presence and intensity via public media; and control of potential allergen emission into the environment, especially air. People will, as always, find ways to adapt themselves and cope with allergies, with medical profession helping them by identifying the reasons causing allergic diseases and developing successful measures of treatment, prevention and control.

**Key words:** allergy, epidemiology, preventive measures

## PREOSJETLJIVOST NA HRANU U DJEČJOJ DOBI

SANJA KOLAČEK

*Referentni centar za dječju gastroenterologiju i prehranu, Klinika za dječje bolesti Zagreb,  
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska*

U svim razvijenim zemljama svijeta, poglavito u Europi, bilježi se u proteklih nekoliko desetljeća porast učestalosti preosjetljivosti na hranu. Premda je taj trend izražen u svim dobnim skupinama, specifičnost dječje dobi je veća učestalost alergija na hranu u usporedbi s preosjetljivošću neimunosnog podrijetla. U 90% alergijskih reakcija uzrok je jedna od sljedećih osam namirnica: mlijeko, jaje, riba, školjke, soja, kikiriki, jezgričavo voće, gluten žitarica (pšenica, raž, ječam). Negativni serološki i kožni testovi korisni su za isključivanje imunološki posredovane preosjetljivosti, a za potvrđivanje dijagnoze valja rabiti testove opterećenja. Eliminacijske se dijetetske mjere uvode tek nakon tako postavljene dijagnoze i uz stručni nadzor, budući da isključivanje ključnih alergena iz prehrane djeteta može omesti normalni rast i razvoj. Eliminacijska hipoalergena prehrana trudnica, dojilja i male djece te odgođena dohrana nisu se pokazale učinkovitim preventivnim mjerama. Slijedom navedenoga, ne preporučaju se ni u zdravoj populaciji, a niti u djece opterećene povišenim rizikom, tj. one s pozitivnom atopijskom predispozicijom.

*Ključne riječi:* preosjetljivost, hrana, dijete

*Adresa za dopisivanje:* Prof. dr. sc. Sanja Kolaček, dr. med.  
Klinika za dječje bolesti Zagreb  
KBC "Sestre milosrdnice"  
Klaićeva 16  
10000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: sanja.kolacek@kdb.hr

### UVOD

Preosjetljivost na hranu naziv je koji obuhvaća široki spektar patoloških reakcija na hranidbene sastojke raznovrsne patogeneze i vrlo šarolikoga kliničkog očitovanja. Iako je riječ o kišobranu koji pokriva puno različitih bolesti, pod pojmom preosjetljivosti na hranu najčešće se podrazumijeva nutritivna alergija, koja je ujedno i najčešća patološka reakcija na hranu, poglavito u dječjoj dobi. Predmijeva se da samo od te vrste patološke reakcije na hranu boluje oko 11 do 26 milijuna Europljana, a prevalencija se i nadalje povećava (1). Riječ je, dakle, o prvorazrednom javnozdravstvenom problemu o čijoj su dijagnozi i terapiji nedavno tiskane smjernice Svjetske alergološke asocijacije (2) na čak 125 stranica i Američke ekspertne grupe na 58 stranica (3). Tako opsežno razrađeni algoritmi, temeljeni na znanstvenim dokazima i na konsenzusu, dodatno upućuju na važnost tog nerijetkog poremećaja. Pored nutritivnih alergija, u odraslih osoba učestalo je i nepodnošenje hranjivih sastojaka po tipu idiosinkrazija. U djece su takve reakcije rijetke pa će u ovom članku

nepodnošenje hrane neimune patogeneze biti samo razvrstano, a pojedine kategorije ukratko opisane, dok se glavnina teksta odnosi na imunološki posredovane reakcije preosjetljivosti. Osim kliničke slike, razvrstane prema tipu reakcije i prema organskom sustavu koji je zahvaćen, prikazani su i najnoviji podaci o učestalosti i patogenezi te mogućnostima liječenja. Na kraju se raspravljaju i najnovije smjernice o dijetetskim mjerama za primarnu prevenciju nutritivne alergije.

### DEFINICIJE

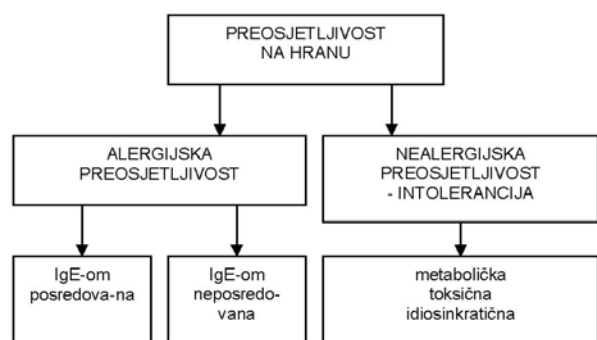
*Preosjetljivost na hranu* neželjena je reakcija koja ponavljano slijedi nakon ingestije inkriminirane namirnica ili njezinih pojedinih sastojaka poput bjelanjčevina, šećera, masti, tvari dodanih za postizanje boje, okusa i tome slično. Ako je takva reakcija imunološki posredovana naziva se *nutritivnom alergijom*, a nastaje kao posljedica nemogućnosti da se uspostavi ili održi imunološka tolerancija na proteine hrane (4).



*Nepodnošenje (intolerancija)* označava neželjenu reakciju na bilo koji sastojak namirnice, koja se događa bez pobuđivanja specifičnog imunskog odgovora (5).

## PREOSJETLJIVOST NA HRANU NEIMUNOSNOG PODRIJETLA - INTOLERANCIJA

Riječ je o velikoj i vrlo raznorodnoj skupini patoloških reakcija na sastojke hrane, koje se zbivaju bez aktiviranja specifičnog imunskog odgovora, a mogu se podijeliti u metaboličke, toksične i idiosinkratske (5) (sl. 1).



Sl. 1: Uzroci preosjetljivosti na hranu

*Metaboličke reakcije* posljedica su nedostatka pojedinih enzima ili deficita u transportu određene hranjive tvari. Toj skupini pripadaju: a) malapsorpcija šećera laktoze, fruktoze, saharoze i sorbitola; b) malapsorpcija masti koja se događa kod nedostatka enzima (primarni nedostatak lipaze) ili u bolestima poput intestinalnih limfangiektazija i abetalipoproteinemije; c) nasljedni poremećaji metabolizma, primjerice galaktozemija, nasljedna intolerancija fruktoze, tirozinemija, itd.

*Toksične reakcije*, za koje je najbolji primjer otrovanje gljivama.

*Idiosinkratske reakcije* uzrokovane su vazoaktivnim aminima u hrani, aditivima, inertnim dodacima namirnicama i slično. Posebno su učestale reakcije na vazoaktivne amine poput histamina. Doduše, i tu je riječ o apsolutnom ili relativnom nedostatku enzima diaminooksidaze u stijenci crijeva, čija je zadaća cijepanje histamina iz hrane. Nedostaje li enzim, histamin se pojačano resorbira te može uzrokovati različite gastroenterološke simptome poput bolova u trbuhu, proljeva i nadutosti, potom crvenilo u licu, osip i svrbež, kao i vrtoglavice, glavobolje,

umor, itd. U pojedinaca sa smanjenom ili odsutnom aktivnosti enzima simptomi će se posebno učestalo javljati nakon uzimanje hrane bogate biogenim aminima, primjerice crnog vina i pjenušca, čokolade, aromatičnih sireva, dimljene i suhomesnate hrane, jagoda, rajčica i špinata (sl. 1).

## ALERGIJA NA HRANU

Tijekom života ljudsko biće preko hrane dolazi u dodir s tisućama raznovrsnih bjelančevina i svaka je potencijalni alergen. Ipak, alergične su reakcije opisane samo za njih dvjestotinjak, a osam različitih namirnica uzrokuje čak 90% svih nutritivnih alergija. To su mlijeko, soja, gluten žitarica, riba, školjke, jaja, kikiriki i jezgričavo voće (6-8). Epitop nutritivnog alergena određuju dvije značajke – linearni slijed aminokiselina i njegova prostorna konfiguracija. Prostorna konfiguracija značajna je za alergene mlijeka, soje, jaja i glutena, manje je stabilna i osjetljivija na termičku degradaciju, a kliničkom je očitovanju svojstveno da je alergija prolazna i najčešće nestaje nakon 3. do 6. godine života. Prevladavajući linearni epitopi u kikirikiju, ribi, školjakama i jezgričavom voću otporniji su i uzrokuju dugotrajne, često doživotne alergije (9-11).

### Učestalost

Alergija na hranu najučestalija je u dojenačkoj dobi s prevalencijom od 1% do čak 10%, pretežito na alergene kravljega mlijeka (12,13), što je potvrdila i nedavno tiskana meta-analiza koja je objedinila podatke iz 51 publikacije (14). Ista je studija pokazala da je prevalencija nutritivne alergije nekoliko puta viša (3-4x) ako se temelji na iskazima samih bolesnika ili njihovih roditelja, u usporedbi s učestalošću alergijskih reakcija potvrđenih dijagnostičkim testovima (14). Uzevši u obzir cijelu dječju dob, kravle mlijeko gubi primat i nalazi se na drugom mjestu, iza jajeta i taj je poredak identičan u različitim zemljama svijeta (tablica 1) (15). I isključivo dojena djeca mogu se senzibilizirati na alergene hrane, koji, relativno očuvanog aminokiselinskog slijeda, dospjevaju u majčino mlijeko, ali je učestalost 10 puta manja (0,5%). Prevalencija je u malog djeteta oko 7% do 8%, dok se u školskoj dobi nutritivna alergija dijagnosticira u 4% djece, najčešće na jaje, mlijeko, kikiriki, pšenično brašno i ribu (15-17) (tablica 1). Poput ostalih atopijskih bolesti i alergije na hranu sve su učestalije u razvijenim zemljama svijeta (13), primjerice u SAD-u tijekom proteklih 10 godina prevalencija se povisila za 18% (18).

Tablica 1.

*Najčešći uzroci alergije na hranu u djece (15)*

Zemlja	1	2	3
SAD	jaje	kravlje mlijeko	kikiriki
Njemačka	jaje	kravlje mlijeko	pšenično brašno
Španjolska	jaje	kravlje mlijeko	riba
Švicarska	jaje	kravlje mlijeko	kikiriki
Izrael	jaje	kravlje mlijeko	sezam
Japan	jaje	kravlje mlijeko	pšenično brašno

*Patogeneza i klinička slika*

Klinička slika ovisi o prevladavajućoj vrsti alergijske reakcije te o organskom sustavu koji je zahvaćen. Što se aberantnog imunološkog odgovora tiče, on može biti posredovan IgE-om i ne-IgE-om, a u dijelu medicinske literature razlikuje se i treća, mješovita skupina, na način kako je to navedeno u tablici 2. U prvom slučaju, T limfociti usmjeravaju stvaranje IgE protutijela koji su antigen specifični, što u prvom kontaktu s alergenom hrane dovodi do senzibilizacije, a u svakom sljedećem do otpuštanja upalnih medijatora i pojave simptoma alergije. Simptomi se pojavljuju brzo, unutar prvih 30-60 minuta od ingestije i stoga se naziva ranom ili neposrednom alergijskom reakcijom. Riječ je najčešće o urtikariji, angioedemu, svrbežu, senzacijama u usnoj šupljini, povraćanju i proljevu. Štoviše, IgE-om posredovana alergija na hranu najčešći je uzrok anafilaksije, tj. kliničke slike hipotonije/kolapsa i kardio-respiracijskog zatajenja (tablica 2) (2,3).

kao što su protrahirani proljev, povraćanje i nena- predovanje djeteta. Što je dijete mlađe, poglavito u prvih 6 mjeseci života, alergije su češće odgođene/ kasne ili mješovite, a uzrokuju proktokolitis, enteropatije i enterokolitis (tablica 2). U toj su skupini i atopijski dermatitis i eozinofilne upale probavne cijevi, poglavito sluznice jednjaka (2). Alergija na hranu uzrok je atopijskog dermatitisa u oko 20% do 40% djece s tom kožnom atopijskom bolesti. Slijedom navedenog eliminacijsku prehranu valja provoditi samo u tih mališana (2,3,19,20). Djeca s teškom kliničkom slikom alergije na hranu ili s klinički manifestnom senzibilizacijom na više različ- itih nutritivnih alergena u kasnijem životu 3-4 puta češće oboljevaju od astme, štoviše, astma se javlja znatno ranije i obilježena je težim tijekom u usporedbi s vršnjacima bez alergije na hranu (21).

Simptomi nutritivne alergije ovise o tipu alergijske reakcije, dobi djeteta i organskom sustavu koji je

Tablica 2.

*Kliničko očitovanje alergije na hranu*

	IgE posredovane	Miješane: IgE posredovana + IgE neposredovana	IgE neposredovana
Gastrointestinalni sustav	Oralni alergijski sindrom, Gastrointestinalna anafilaksija	Eozinofilni ezofagitis i gastroenteritis	Enterokolitični sindrom Proktokolitis Enteropatija Celijakija
Koža	Urtikarija, angioedem, morbiliformni osipi, crvenilo lica	Atopijski dermatitis	Kontaktni dermatitis Herpetiformni dermatitis (celijakija kože)
Respiracijski sustav	Akutni rinokonjunktivitis, bronhospazam (sipnja)	Astma	Plućna hemosideroza (Heinerov sindrom)

Ne-IgE-om posredovni tip alergijske reakcije izravna je posljedica aktivacije T limfocita i njihovih upalnih medijatora. Nastaje nekoliko sati do nekoliko dana nakon izlaganja alergenima hrane (odgođena i kasna reakcija), a klinički se očituje kroničnim tegobama pretežito sa strane probavnog sustava

predominantno zahvaćen. Primjerice, alergija na bjelanjčevine kravljega mlijeka u 30-60% dojenčadi i male djece klinički se očituje simptomima probavnog sustava, u 5% do 90% kožnim simptomima (ovisno o dobi!), primarno respiratorni simptomi su rijetki, dok se anafilaksija javlja u 1-10% oboljele

djece (2). Prospektivno praćenje svih pedijatrijskih bolesnika hospitaliziranih zbog nutritivne alergije u Velikoj Britaniji pokazalo je da je kravlje mlijeko s učestalošću od 10% na visokom trećem mjestu najčešćih nutritivnih okidača anafilaksije - iza kikirikija (21%) i oraha (16%) (22). Primjer primarno alergijskog poremećaja čija se dijagnoza zbog "netipično teške" kliničke slike često postavlja s većim zakašnjenjem, je enterokolitični sindrom. Riječ je o preosjetljivosti na hranu opisanoj prvi puta prije desetak godina (23), koja započinje nekoliko sati nakon izlaganja nutritivnom alergenu anfilaktoidnom reakcijom s učestalim povraćanjem, bljedilom, somnolencijom te ponekad proljevom s uvijek pozitivnom vidljivom ili okultnom krvi u stolici. Budući da je zbog hipoglikemije i hipotenzije dijete lošeg općeg stanja, često se sumnja na sepsu ("sepsis like presentation") ili druga teška klinička stanja. Sindrom je najčešće uzrokovan mlijekom i sojom (24), a spominju se i piletina, grašak, ječam, zob i riža (25). U proteklih 10 godina na našem je odjelu u osmero djece utvrđen enterokolitični sindrom na rižu, koja se u svojstvu alergena rijetko opisuje te je stoga serija od prvih pet i tiskana (tablica 3)(26).

Tri su temeljna dijagnostička pomagala u utvrđivanju alergije na hranu: a) određivanje alergena specifičnog serumskog IgE protutijela; b) ubodni kožni test; c) test opterećenja (ekspozicije) alergenom. Osim navedenih, sve se češće naglašava uloga i okluzivnog kožnog testa ("atopy patch test") u dijagnostici odgođenih i kasnih alergija na hranu (27,28). Svi gore spomenuti dijagnostički testovi, izuzev testa opterećenja, značajniji su kao negativni, dok je pozitivna prediktorna vrijednost svega 50%. Najnovije svjetske smjernice pozicioniraju ih samo za odabir alergena kojima treba izvršiti test opterećenja kod sumnje na alergijsku reakciju posredovanu IgE-om (2), dok se ključna dijagnostička uloga, kao i dosad, pridaje testovima opterećenja alergenom/ekspozicije inkriminiranoj hrani. Novost u odnosu na prethodne smjernice (29) jest, da se prijašnji "zlatni standard" u dijagnostici alergije - dvostruko slijepi, placebom kontrolirani test opterećenja - preporuča rabiti u znanstvenim ispitivanjima i u nejasnim slučajevima, poglavito kod alergija s odgođenim i kasnim simptomima. U uvjetima svakodnevnog kliničkog rada te kod bolesnika s jasnim kliničkim simptomima, za dijagnozu alergije na hranu dostatan je klasičan otvoreni test opterećenja (2,3).

Tablica 3.

*Naši bolesnici s enterokolitičnim sindromom na rižu (5)*

Dob pri postavljanju dijagnoze (mjeseci)	Obiteljska anamneza atopije	Početak simptoma (sati nakon ingestije)	Simptomi	Prick test na rižu	RAST na rižu	Hemokult	Test opterećenja
5	Ne	2	Povraćanje, proljev, dehidracija, acidoza, letargija	-	-	+	+
6	Ne	1	Povraćanje, proljev, acidoza, cijanoza, dehidracija	+	-	+	+
6	Ne	3	Povraćanje, proljev, letargija, dehidracija	-	-	+	+
6	Ne	1	Povraćanje, proljev, dehidracija	-	-	+	+
6	Ne	2	Povraćanje, proljev, letargija	-	-	+	+

Kliničke slike razvrstane prema tipu alergijske reakcije i zahvaćenom organskom sustavu prikazane su u tablici 2. Podrobnije opisivanje svakog pojedinog sindroma prelazi okvire ovog teksta i čitatelj se upućuje na nedavno tiskane smjernice u kojima su detaljno opisane i moguće kliničke prezentacije (2,3).

#### *Dijagnostički postupci*

Bolesnikovo subjektivno povezivanje simptoma s uzimanjem određene namirnice nije dostatno za dijagnozu preosjetljivosti, budući da su brojne studije pokazale da gotovo 90% tih simptoma/kliničkih slika nisu alergijski (3).

#### *Liječenje*

U djece s verificiranom preosjetljivošću na sastojke hrane, dotična se namirnica isključuje iz prehrane. U tom su pogledu tri moguće poteškoće: problem točnog označavanja sadržaja hrane, problem prehrambene vrijednosti eliminacijske prehrane i problem prehrane dojenčeta koje je alergično na proteine kravljega mlijeka. U slučaju označavanja sadržaja hrane, proizvođači nisu dužni na omotima namirnica navesti one sastojke koji se nalaze u vrlo malim koncentracijama, a koje su najčešće dostatne za pokretanje alergijske reakcije (30). Glede eliminacijskih dijeta, više je istraživanja potvrdilo da isključivanje ključnih alergena poput mlijeka, ribe,

jaja, soje i jezgričavoga voća može imati za posljedicu teške prehrambene deficite, koji će opet imati dugoročne posljedice na rast i razvoj djeteta (31-33). Budući da je u Hrvatskoj učestala praksa da se na temelju seroloških pretraga, istodobno učinjenih za desetke nutritivnih alergena, iz prehrane izostavljaju ključne visokovrijedne namirnice, napominje se ponovno, da se preosjetljivost ne može dokazati u 90% osoba koje svoje simptome povezuju s uzimanjem neke namirnice, da je svaki drugi pozitivni serološki ili ubodni test lažno pozitivan te da se veliki broj djece i odraslih osoba neopravdano i dijagnostički neutemeljno liječi eliminacijskim dijetama, koje imaju negativne zdravstvene, socijalne i financijske implikacije (34). Slijedom navedenoga, eliminacijsku prehranu u djece valja provoditi pod nadzorom stručnjaka i samo kada je uistinu indicirana, tj. ako je alergija na hranu jasno potvrđena testom opterećenja (2,3,35). Konačno, najteže je provoditi eliminaciju mlijeka u dojenčeta s alergijom na proteine kravljega mlijeka, budući da je to jedina hrana koju dijete u prvih nekoliko mjeseci konzumira. Ako je riječ o dojenome djetetu, tada majka mora izostaviti mlijeko i sve mliječne proizvode iz prehrane i primati odgovarajuću supstituciju kalcija (29). Dijete koje nije na prsima ima dvije mogućnosti: a) dojenački pripravci u kojima su izvor dušika ekstenzivno hidrolizirane bjelanjčevine čija je molekulska masa niža od 1.5 kD i koje prema definiciji Američke akademije za pedijatriju tolerira 90% dojenčadi alergične na proteine kravljega mlijeka; b) elementarni dojenački pripravci na bazi kristalnih aminokiselina koji su namijenjeni prehrani djece koja ne toleriraju niti ekstenzivne proteinske hidrolizate, njih oko 10% (29, 36,37).

Konačno, postavlja se pitanje jesu li eliminacijske dijetete jedini dugoročni način liječenja nutritivnih alergija? Zasad nažalost da, budući da se oralna imunoterapija, koja je učinkovita u bolesnika s teškim, za život opasnim nutritivnim alergijama (npr. na kikiriki), primjenjuje samo u eksperimentalnim uvjetima i u ovom se trenutku ne preporučuje za širu primjenu (38,39).

Glede prognoze, alergija na kravlje mlijeko, soju, gluten i jaja najčešće je prolazna i nakon jedne do nekoliko godina simptomi prestaju, posebno ako je alergija započela u dojenačkoj dobi. Hrana koja sadrži linearne epitope poput ribe, školjaka, kikirikija i jezgričavog voća uzrokuje dugotrajne, često i doživotne nutritivne alergije.

#### *Primarna prevencija atopijskih bolesti dijetetskim mjerama*

Budući da su atopijske bolesti sve učestalije i sve

teže, puno se ispitivanja provodi s ciljem utvrđivanja mogućih preventivnih mjera. U proteklih su pet godina objavljeni rezultati nekoliko velikih studija (40-42), koji su bili u toj mjeri iznenađujući da su tri ključna udruženja u godini 2008. tiskala nove preporuke o ulozi dijetetskih mjera u prevenciji atopijskih bolesti (43-45). Tiskane su i hrvatske smjernice za prehranu zdrave dojenčadi, koje obuhvaćaju i smjernice za prevenciju atopijskih bolesti (46). Ukratko sažete, preporuke za prehranu zdrave djece, bez obzira jesu li ili nisu opterećeni atopijskom predispozicijom, su sljedeće:

- Isključivo dojenje do u šesti mjesec života zlatni je standard u dojenačkoj prehrani. S dohranom (uvođenje nemliječnih namirnica u dotad isključivo mliječnu prehranu) se ne bi smjelo započeti prije 17. tjedna života, a svako bi dojenče od 26. tjedna već moralo primati krute namirnice (dohranu).
- Nema dokaza da eliminacija alergene hrane iz prehrane trudnica i dojilja sprječava atopijske bolesti u njihove djece te se stoga ne preporuča.
- Odgađanje dohrane u zdrave dojenčadi i nakon šestog mjeseca života ne sprječava alergiju te stoga nije opravdano.
- Odgođeno uvođenje namirnica s alergenim potencijalom (mlijeko, riba, jaja, gluten.) u prehranu dojenčeta ne sprječava razvoj alergije pa se stoga ne preporuča ni zdravoj djeci, a niti djeci s pozitivnom atopijskom predispozicijom (43-46).
- U visoko rizičnoga djeteta s pozitivnom atopijskom predispozicijom, koje nije na majčinome mlijeku, indicirana je primjena dojenačkih hidroliziranih mliječnih pripravaka, ali samo onih čija je klinička učinkovitost potvrđena odgovarajućim znanstvenim ispitivanjima (47).

#### L I T E R A T U R A

1. Eigenman PA. Future therapeutic options in food allergy. *Allergy* 2003; 58: 1217-23.
2. Fiocchi A, Brozek J, Schunemann H i sur. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rational for Actions against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21(Suppl. 21): 1-125.
3. Boyce JA & Expert Panel. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 1-58.
4. Johansson SG, Bieber T, Dahl R i sur. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832-6.

5. Heine RG. Food intolerance and allergy. U: Koletzko B, ur. *Pediatric nutrition in practice*. Basel: Karger; 2008, 184-90.
6. Hefle SL, Nordlee JA, Taylor SL. Allergenic foods. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1996; 36(Suppl): 69-89.
7. Sampson HA, McCaskill CC. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. *J Pediatr* 1985; 107: 669-75.
8. Cox H. Food allergy as seen by allergist. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 45-8.
9. Sampson H. Update on food allergy. *J Allerg Clin Immunol* 2004; 113: 805-19.
10. Sicherer SH. Food allergy. *Lancet* 2002; 360: 701-10.
11. Tey D, Heine RG. Egg allergy in childhood: an update. *Curr Opin Allerg Clin Immunol* 2009; 9: 244-50.
12. Host A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Immunol* 2002; 89: 33-7.
13. Hill DJ, Firer MA, Shelton MU i sur. Manifestation of milk allergy in infancy: clinical and immunological findings. *J Pediatr* 1986; 109: 270-6.
14. Rona RJ, Keil T, Summers C i sur. The prevalence of food allergy : a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1210-8.
15. Ebisawa M, Ikematsu K, Takanori I, Tachimoto H. Food allergy. *Allergy Clin Immunol Int - J World Allergy Org* 2003; 15: 214-17.
16. Husby S. Food allergy seen by a paediatric gastroenterologist. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; vol?: 49-52.
17. Young MC, Munoz\_Furloy A, Sicherer SH. Management of food allergies in school. *J Allerg Clin Immunol* 2009; 124: 175-82.
18. Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among US children: trends in prevalence and hospitalizations. *NCHS Data Brief* 2008; 10: 1-8.
19. Oranje A, De Waard-van der Spek F. Atopic dermatitis and diet. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2000; 14: 437-8.
20. Bath-Hextall F, Delamere FM, Williams HC. Dietary exclusion for improving established atopic eczema in adults and children: systematic review. *Allergy* 2009; 64: 258-64.
21. Schroeder A, Kumar R, Pongracic JA i sur. Food allergy is associated with an increased risk of asthma. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 261-70.
22. Colver AF, Nevantaus M, MacDougall CF, Cant AJ. Severe food-allergic reactions in children across UK and Ireland. *Arch Dis Child* 2002; 86: 236-9.
23. Sicherer SH, Eigenman PA, Sampson HA. Clinical features of food-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr* 1998; 133: 214-9.
24. Sampson HA. Food allergy: when mucosal immunity goes wrong. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 139-41.
25. Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food-protein induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics* 2003; 111: 829-35.
26. Hojsak I, Kljaić-Turkalj M, Mišak Z, Kolaček S. Rice protein-induced enterocolitis syndrome. *Clin Nutr* 2006; 25: 533-6.
27. Ronchetti R, Jesenak M, Trubacova D i sur. Epidemiology of atopy patch test with food and inhalant allergens in an unselected population of children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 599-604.
28. Pustišek N, Jaklin-Kekez A, Frkanac R i sur. Atopy patch test in food allergy. *Proceeding of 9th Congress of European Society for Paediatric Dermatology*. Athens, Greece, 2008 (sažetak)
29. Vandenplas Y, Brueton M, DuPont C i sur. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child* 2007; 92: 902-8.
30. Sicherer SH. Diagnosis and management of childhood food allergy. *Curr Probl Pediatr* 2001; 31: 39-57.
31. Hendriksen C, Eggesbo M, Halvorsten R i sur. Nutrient intake among two years old children on cow's milk restricted diets. *Acta Paediatr* 2000; 89: 272-8.
32. Aldamiz-Echvarria L, Bilbao A, Andrade F i sur. Fatty acid deficiency profile in children with food allergy managed with elimination diets. *Acta Paediatr* 2008; 97: 1572-6.
33. Isolauri E, Sutas Y, Salo MK i sur. Elimination diet in cow's milk allergy: risk for impaired growth in young children. *J Pediatr* 1998; 132: 1004-9.
34. Sinagra JL, Bordignon V, Ferraro C i sur. Unnecessary milk elimination diets in children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2007; 24: 1-6.
35. Kolaček S. Dietary treatment of childhood food allergy. U: Gregorić A, ur. *Food Allergy - proceeding of the "Srećanje pediatrov v Mariboru"*. Maribor: Dravska tiskarna, 2003, 36-39.
36. American Academy of Pediatrics: Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics* 2000; 106: 346-9.
37. Bahna SL. Hypoallergenic formulas: optimal choices for treatment versus prevention. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 453-9.
38. Skripak JM, Scott DN, Rowley H i sur. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 1154-60.

39. Beyer K, Wohn U. Oral immunotherapy for food allergy in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8: 553-6.
40. Zutavern A, Brockow I, Schaaf B i sur. Timing of solid food introduction in relation of eczema, asthma, allergic rhinitis and food and inhalant sensitization at the age of 6 years: results from the prospective birth cohort study LISA. *Pediatrics* 2008; 121: 44-52.
41. Laubereau B, Brockow I, Zirngibl A i sur. Effect of breast feeding on the development of atopic dermatitis during the first 3 years of life: results from the GINI-birth cohort study. *J Pediatrics* 2004; 144: 602-7.
42. Kramer MS, Matush L, Vanilovic I i sur. Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of allergy and asthma: cluster randomized trial. *BMJ* 2007; 335: 8-20.
43. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW i sur. Effects of early nutritional intervention on development of atopic disease in infants and children: the role of maternal diet restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008; 121: 183-91.
44. Agostoni C, Desci T, Fewtrell M i sur. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 99-110.
45. Host A, Halken S, Muraro A i sur. Dietary prevention of allergic disease in infants and small children. Amendment to previous published articles in *Pediatric Allergy and Immunology*, by an expert group set up by the Section on Pediatrics, European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 1-4.
46. Kolaček S, Jungvirt-Hegeduš M, Mišak Z i sur. Preporuke za prehranu zdrave dojenčadi: stavovi Hrvatskog društva za dječju gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu. *Paediatr Croat* 2010; vol?: str. od - do?
47. Szajewska H, Horvath A. Meta-analysis of the evidence for a partially hydrolyzed 100% whey formula for the prevention of allergic diseases. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 423-37.

## S U M M A R Y

### FOOD HYPERSENSITIVITY IN CHILDREN

S. KOLAČEK

*Referral Center for Pediatric Gastroenterology and Nutrition, Zagreb University Children's Hospital,  
Sestre milosrdnice University Hospital Center, Zagreb, Croatia*

Food hypersensitivity affects children and adults with an increasing prevalence, and is therefore an important public health problem in the majority of developed countries. Moreover, self-reported reactions to food are of several times higher prevalence, compared to hypersensitivity diagnosed following well established evidence-based diagnostic guidelines. In children, allergic food reactions are more common compared to non-allergic food hypersensitivity reactions, and 90% of them are caused with only 8 food allergens: cow's milk, soya, egg, fish, shellfish, peanut, tree-nuts and gluten. Diagnosis should be based on challenge tests with the potentially offending food allergens. Concerning other, more conservative diagnostic procedures, negative serology and negative skin-prick tests can exclude IgE-mediated food allergy, but positive tests, due to high rate of false positive reactions are not sufficient for diagnosis. Strict dietary avoidance of incriminated allergens is the only well established management strategy. However, this should be applied only if food allergy is well documented - following the exposition tests. Introducing elimination diet in a paediatric population, particularly with the elimination of multiple foods, could cause inappropriate growth and disturb organ maturation. Concerning allergy prevention, avoidance of allergens is not efficacious either during pregnancy and lactation or weaning period, and is therefore, not recommended neither as a population preventive measure, nor in children at risk.

**Key words:** hypersensitivity, food, paediatric population

## OSOBITOSTI ALERGIJSKOG RINITISA U DJECE

DARKO RICHTER

*Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zagreb, Hrvatska*

Alergijski rinitis najčešći je oblik kroničkog rinitisa u dječjoj dobi. Pokreće ga alergijska upala i obično je udružen s drugim atopijskim bolestima: astmom i atopijskim ekcemom. Glavni su alergeni aeroalergeni: grinja iz kućne prašine, te peludi stabala, trava i korova. Međutim, nije sasvim rijetko da se simptomi alergijskog rinokonjunktivitisa pojave u svezi s nutritivnom alergijom i oralnim alergijskim sindromom, osobito u dojenčadi i male djece. Alergijski je rinitis često udružen s alergijskom astmom, bilo da joj prethodi, ili da nastane naknadno, a u svakom slučaju otežava njezino liječenje. Oslonac liječenja je ekspozicijska profilaksa, antihistaminici, antagonisti leukotriena i intranazalni kortikosteroidi. Alergijski je rinokonjunktivitis jedna od glavnih indikacija za specifičnu alergensku imunoterapiju koja može imati i preventivni učinak na razvoj astme. Alergijski rinitis udružen s povremenom ili blagom trajnom astmom može biti dobrom indikacijom, ne samo za imunoterapiju, već i za kombinirano liječenje antihistaminikom i antagonistom leukotriena. Kod težih oblika ne treba prezati od intranazalnih kortikosteroida. Kod kratkoročne primjene (do 3 mjeseca) za sada nisu ustanovljene znatnije lokalne niti sistemske nuspojave.

**Ključne riječi:** alergijski rinitis, djeca

**Adresa za dopisivanje:** Prim. dr. sc. Darko Richter, dr. med.  
Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb  
Kišpatićeva ul. 12  
Tel:2367-603; faks:2376-023  
E-pošta:darkorichter@hotmail.com

### UVOD I EPIDEMIOLOGIJA

Iako je nos jedan od klinički najdostupnijih dijelova tijela, začudno je kako je složeno definirati patologiju koja se u njemu događa, pa su i epidemiološki podatci o rinitisu, tj. upali nosa, izuzetno varijabilni. U grubo se može reći da veliki broj stanovnika pati od nekog oblika kroničnog rinitisa. Kronični rinitis može se podijeliti na alergijski i nealergijski, a nealergijski može biti infektivni i neinfektivni. *International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC)* nalazi da je prevalencija alergijskog rinitisa od 1% do 15% u dobi od 6 do 7 godina, te od 1% do 40% u dobi od 13 do 14 godina (1). Najviše stope utvrđene su u Nigeriji, Tunisu, Tajvanu i Hong-Kongu. U Europi se stope kreću od 3% do 13%. Unatoč raznolikosti percepcije ili stvarnim razlikama u prevalenciji postoji suglasje da je zadnjih desetljeća prevalencija alergijskog rinitisa u stvarnom porastu, slično kao i drugih atopijskih bolesti (2). U Hrvatskoj se prevalencija alergijskog rinitisa u djece procjenjuje na 16-17%, približno jednako u obje gore spomenute dobne skupine (3).

### DEFINICIJA I PATOGENEZA

Alergijski rinitis je simptomatski poremećaj nosa u čijoj je osnovi upalna alergijska reakcija pokrenuta susretom imunoglobulina E s odgovarajućim alergenom (4). Naglasak je na upali, a ne na neposrednoj reakciji. U samom početku potrebna je aktivacija mastocita vezanjem specifičnog alergena na sesilni IgE. Upali doprinosi i oštećenje epitela koje može biti uzrokovano izravnim dodiranjem s alergenom. Bez obzira na pitanje pojedinačnog doprinosa IgE-posredovane reakcije ili izravnog oštećenja epitela, u sluznici nosa razvija se histološki prepoznatljiva eozinofilna upala koju označava aktivnost mnogih medijatora, koji, uz u početku otpušteni histamin i cisteinil-leukotriene, uključuju razne citokine (IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, GM-CSF), medijatore oštećenja tkiva (eozinofilni kationski protein – ECP, *major basic protein* - MBP), i staničnu infiltraciju limfocita T i mastocita. Ta upala je kroničnog značenja i dovodi do nespecifične hiperreaktivnosti nosne sluznice (5). Hiperreaktivnost je temelj simptoma alergijskog rinitisa i onda kada nema neposrednog dodira

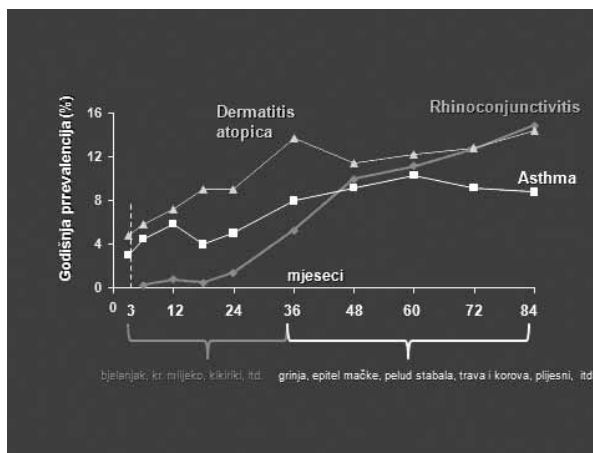
sa specifičnim alergenom. Npr. hladni zrak, dim, i druga zagađenja, jaki mirisi, itd. dovode do simptoma kongestije, sekrecije i kihanja, koje, doduše, u određenoj mjeri dobivaju i inače zdrave osobe, ali je u onih s nazalnom hiperreaktivnosti tegoba mnogo izraženija. Valja naglasiti da se kod alergijskog rinitisa, makar posrijedi bili samo sezonski alergeni, nerijetko i izvan sezone alergena bilježi minimalna perzistentna upala, a to znači da su simptomi mogući cijele godine unatoč samo povremenoj naravi ekspozicije (6). Osim toga, pojavio se i koncept lokalne proizvodnje specifičnih IgE, što znači da alergološko testiranje u krvi ili na koži ne mora biti pozitivno, a da ipak postoje jasni simptomi alergijskog rinitisa, i povezanosti s izlaganjem alergenu (7,8).

## KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOZA

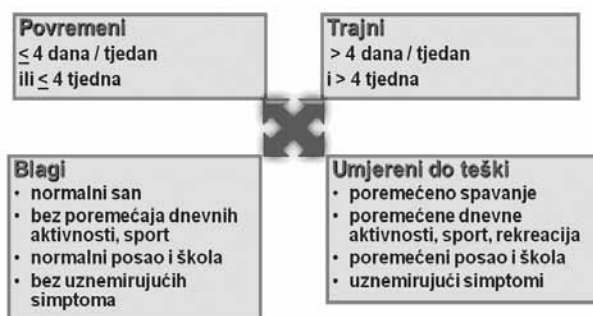
Alergijski rinitis jest simptomatski poremećaj zbog alergijske upale nosne sluznice. Glavni su klinički simptomi i znakovi: svrbež, kihanje, rinoreja, tj. bijela ili bistra serozna do žilava sekrecija i opstrukcija nosa zbog kongestije. Mogu biti pridruženi simptomi alergijskog konjunktivitisa u vidu svrbeža ili osjećaja pijeska u očima, suzenja i fotofobije. Bolesnika obično najviše smeta začepljenost nosa i okularne smetnje.

Iako se najviše prepoznaje u školskoj dobi i adolescenciji, alergijski rinitis nije rijedak u male djece, pa čak ni u dojenčadi (sl. 1). Nerijetko se bilježe slučajevi alergijskog rinitisa na peludi stabala već u prve tri godine života, uključujući i dojenačku dob. Moguća je jasna povezanost s namirnicama (bjelanjak, kravlje mlijeko i drugo). Pri dodiru alergena usnicama, ili nakon ingestije, dijete odjednom kiše, počete mu serozna sekrecija iz nosa i očiju. To se zbiva obično u sklopu oralnog alergijskog sindroma, ekcema, kontaktne urtikarije ili astme. Nakon dobi od 3 godine preosjetljivost na nutritivne alergene obično zamjenjuje preosjetljivost na aeroalergene.

Prema trajanju i težini alergijski rinitis može biti povremeni ili trajni, te blagi, odnosno teški. Zbog koncepta minimalne perzistentne upale i nespecifične nazalne hiperreaktivnosti klinička podjela na sezonski i perenijski oblik danas je napuštena. Npr., osoba s alergijskim rinitisom i preosjetljivosti na trave, pa čak i na pelud stabala, nerijetko ima smetnje i izvan peludnog razdoblja, nerijetko i zimi. Na snazi je podjela na povremeni i trajni, te na blagi i teški oblik, koji se mogu ispreplitati u četiri kombinacije (sl. 2) (10).



Sl. 1. Učestalost atopijskih bolesti i uzroka alergijske senzitivizacije prema dobi djeteta (1). U prve tri godine prevladavaju prehrambeni alergeni, koji sami po sebi mogu biti pokretači (i) alergijskog rinitisa. U toj dobi također valja testirati na grinje i pelud trava.



Sl. 2. Stupnjevanje kliničke težine alergijskog rinitisa

Moguće 4 kombinacije su: blagi povremeni, blagi trajni, teški povremeni i teški trajni. Ovo razvrstavanje omogućuje bolje opredjeljivanje za odgovarajuću terapiju i njezino trajanje. U kliničkoj praksi, blagim se rinitisom može označiti onaj koji ne ometa san i dnevne funkcije, dok teški oblik remeti san te školske i druge dnevne aktivnosti djeteta.

Dijagnoza alergijskog rinitisa počiva na tipičnim simptomima, koje je katkada moguće povezati s izlaganjem alergenima, a zatim valja dokazati preosjetljivost. Preporučuje se učiniti kožno alergološko testiranje (*prick*) ili određivanje specifičnog IgE na uobičajeni popis inhalacijskih alergena: grinje, dlaku mačke, peludi trava, stabala i korova, te plijesni. Prema anamnestičkoj sumnji mogu se dodati i drugi alergeni. U male djece i dojenčadi valja testirati na bjelanjak kokošjeg jajeta, kravlje mlijeko, kikiriki, grinje i pelud trava, te po potrebi dodati i druge alergene. Valja znati povezati kliničku sliku s izlaganjem alergenima jer svaki pozitivni alergološki nalaz ne mora ujedno biti klinički značajan. Treba



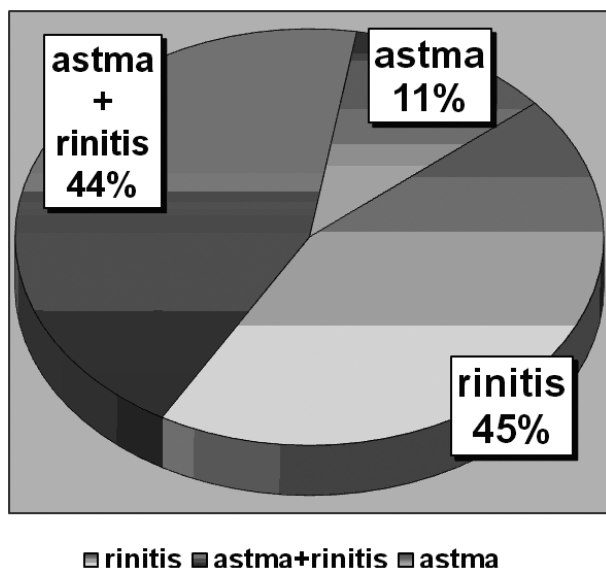
ponoviti da simptomi alergijskog rinitisa mogu nastupiti i pri dodirima s nutritivnim alergenima.

U dijagnostici alergijskog rinitisa često se daje veliko značenje eozinofiliji u citološkom razmazu nosne sluzi, što treba promatrati s dosta rezerve i nikako ne smatrati krunskim dokazom alergijskog rinitisa (1).

Katkada valja pribjeći lokalnom nosnom provokacijskom pokusu, ali to je u djece izuzetno rijetko. Uglavnom se rabi u slučajevima profesionalnog alergijskog rinitisa.

### KOMORBIDITETI

Alergijska astma i rinitis (rinokonjunktivitis) povezani su na osobiti način jedinstvenim dišnim putem, istom vrstom epitela i receptora i reaktivnosti stijenke/sluznice, što se obuhvaća sintagmom „ujedinjeni dišni putevi“ (12,13). Oko 80% bolesnika s astmom ujedno ima rinitis, dok oko 40% bolesnika s rinitisom ujedno pati od astme (sl. 3) (14).



Sl. 3. Udruženost alergijske astme i alergijskog rinitisa

Postojanje alergijskog rinitisa do 3 puta povećava rizik nastanka astme u odnosu na zdravu osobu (15), a ako astma već postoji, značajno povećava rizik egzacerbacija i hospitalizacija zbog astme. Međutim, ova povezanost ili međusobni utjecaj astme i rinitisa nije jednako očit u djece predškolske dobi, pa se fakultativno govori, ne o „ujedinjenim“, već o „koegzistentnim dišnim putevima“ (16).

U Hrvatskoj je astma prisutna u oko 8% djece škol-

ske dobi, dok se alergijski rinitis/rinokonjunktivitis bilježi u oko 16-17% (3). Zbog tolike brojnosti, važno je da se svaki bolesnik s alergijskim rinitisom obradi na moguću prisutnost astme, i obrnuto. Astmu je lakše liječiti ako se istodobno tretira alergijski rinitis. Mnogi bolesnici s alergijskim rinitisom mogu imati BHR i povišeni eNO u izdah, mada nemaju nikakve simptome astme. Smatra se da je u njih veći rizik kasnijeg razvoja astme.

Alergijskom je rinitisu često pridružen alergijski konjunktivitis sa simptomima svrbeža očiju, ili osjećaja pijeska u očima, suzenja i fotofobije, a odgovara na jednaku terapiju (sistemnu, te odgovarajuću topičku) kao i alergijski rinitis. Nema zahvaćenosti rožnice. Valja razlikovati slične bolesti s kroničnim promjenama: vernalni keratokonjunktivitis s folikularnom hipertrofijom spojnice i atopijski keratokonjunktivitis s ekcematičnim promjenama kapaka i periorbitalne kože, u kojih IgE posredovana alergija na prednjem očnom segmentu nema glavnu ulogu.

Iako alergijska upala i edem zahvaćaju ušća paranasalnih sinusa, a možda i sluznicu sinusne šupljine, kronična infekcijska patologija ne čini se češćom, makar se alergičari često žale na glavobolju u području sinusa. Liječenjem alergijskog rinitisa poboljšava se ventilacija sinusa i smanjuju kolateralne smetnje. Nosni polipi nisu značajnije povezani s alergijskim rinitisom (17).

Dokazano je da postoji tubarna disfunkcija te veća učestalost sekretornog otitisa u djece s alergijskim rinitisom (19).

### DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Alergijski rinitis dio je diferencijalne dijagnoze kroničnog rinitisa (2). Kronični rinitis može biti alergijski, infekcijski, i nealergijski-neinfekcijski. Dok je alergijski i infekcijski kronični rinitis razmjerno jednostavno dijagnosticirati, problem ostaje nealergijski-neinfekcijski kronični rinitis.

Pozornost valja obratiti mogućnosti da takav rinitis uistinu jest alergijske geneze, samo što je proizvodnja specifičnih IgE protutijela ograničena na lokalnu nosnu sluznicu (lokalna alergija) (20). Takvi bolesnici imaju tipične simptome alergijskog rinitisa, ali imaju negativnu sistemnu alergološku obradu. Dijagnozu je moguće pretpostaviti ako izlaganje određenom alergenu redovito dovodi do egzacerbacije tipičnih smetnji, a potvrditi se može lokalnim provokacijskim pokusom.

Nadalje, postoje bolesnici s tipičnim, ali obično trajnim i pretežito težim ili umjerenim simptomima rinitisa, s eozinofilijom, a bez sistemnih i lokalnih znakova alergije. Tada govorimo o nealergijskom rinitisu s eozinofilijom (NARES – *Non-Allergic Rhinitis Eosinophilia Syndrome*), koji je u svemu analogan intrinzičnoj astmi i intrinzičnom atopijskom ekcemu.

Ta oba oblika rinitisa odgovaraju dobro na istu topičku terapiju kao i alergijski rinitis, osobito na intranazalne steroide.

Nakon što se isključe strana tijela, granulomatozne bolesti, devijacija septuma i druge mogućnosti, još uvijek oko 50% bolesnika s nealergijskim-neinfekcijskim rinitisom ostaje s dijagnozom idiopatskog rinitisa. Terapija je najčešće intranazalni steroid, te u novije vrijeme, u hospitalnim uvjetima, topička primjena kapsaicina (sastavni dio papra, čilija i kavena) (21).

## LIJEČENJE

Liječenje uključuje ekspozicijsku profilaksu, topičke i sistemske lijekove, specifičnu alergensku imunoterapiju i imunomodulacijsko liječenje. Suvremene smjernice liječenja alergijskog rinitisa opisane su u radu Brozeka i sur. (22).

Osnova liječenja jest ekspozicijska profilaksa. Ako se radi o kućnim alergenima, npr. grinjama, preporučuje se tzv. multifasetirani pristup, tj., treba smanjiti nakupljališta grinja, fizički se odijeliti od izvora koji se ne mogu odstraniti (jastuk, pokrivač i madrac staviti u antialergijske posteljne navlake koje ne propuštaju grinje i njihove dijelove), i primjenjivati mjere čišćenja odgovarajućim fizikalnim i kemijskim sredstvima. Pojedinačne mjere ne daju željene rezultate.

Medikamentne intervencije uključuju topičke i sistemske antihistaminike, antagoniste leukotriena, topičke stabilizatore mastocita i intranazalne kortikosteroide. Određene razlike u simptomima mogu od pacijenta do pacijenta preferencijalno indicirati izbor određenog lijeka. Antihistaminici djeluju dobro na simptome svrbeža, rinoreje, kihanja i očnih simptoma. Mogu se primjenjivati povremeno, ali se preporučuje uzimanje najmanje 2-3 tjedna, ili duže, jer im kontinuiranim davanjem raste učinak. Topički (intranazalni) antihistaminici (npr. azelastin, olopatadin, levokabastin) imaju brzi nastup djelovanja, jači su od peroralnih antihistaminika, a slični intranazalnim kortikosteroidima. Olopatadin je

dobar topički blokator očnih H1-receptora i ujedno stabilizator mastocita. Antileukotrieni imaju dobro djelovanje na edem i opstrukciju. Daju se u kombinaciji s antihistaminicima, osobito u slučaju popratne alergijske astme jer ujedno djeluju na astmatsku upalu. Ako se astma ujedno liječi inhalacijskim kortikosteroidima, nerijetko je moguće smanjiti dozu, ili postići još bolju kontrolu, a bez podizanja doze (23). Kromoglicin (stabilizator mastocita) ima razmjerno slabi učinak. Kortikosteroidi u spreju za intranazalnu primjenu djeluju najtemeljitiije na sve simptome i na sluzničku upalu. Dugotrajnim davanjem (>3mj.) može nastupiti atrofija sluznice, čak može doći do perforacije hrskavičnog dijela septuma. Dobro je da svakog bolesnika s alergijskim rinitisom pregleda otorinolaringolog, a s konjunktivitisom i oftalmolog. Očne kapi kortikosteroida, zbog omekšavanja rožnice i sklonosti herpetičnom keratitisu, ne bi trebalo davati duže od 3 dana bez kontrole oftalmologa.

Nazalni dekonjestivi, kao i razne kapi i kapljice, vode i vodice koje se u zadnje vrijeme u velikim količinama preporučuju, nude i primjenjuju kao OTC (*Over-The-Counter*) lijekovi, u pravilu više škode, nego koriste, pa nerijetko dolazi do začaranog kruga: što se više ukapavaju, to je opstrukcija nosa i često pridruženi kašalj izraženiji, a onda se pribjegava još intenzivnijem "liječenju" pod opravdanjem da "fiziološka otopina ne može škoditi" (24). Tu praksu treba obeshrabriti, jer se, nerijetko, takvi jatrogeni pacijenti upućuju na alergološku obradu. Osobito mogu škoditi vazokonstriktorske kapi, koje djeluju na edem i opstrukciju, ali u dugotrajnom davanju (>5-7 dana), zbog *rebound* učinka te nepovoljnih posljedica dugotrajne anemizacije sluznice, dovode do kroničnih promjena i tzv. medikamentnog rinitisa. Odmjereno davanje kroz nekoliko dana u akutnom rinitisu, ili kao uvod u istodobno započeto kronično liječenje rinitisa, npr. intranazalnim steroidima, nije problematično.

*Specifična alergenska imunoterapija* vrlo je učinkovita u alergijskom rinokonjunktivitisu, osobito kod peludne alergije. Indicira se kada su smetnje trajne i/ili teške, i kada je moguće sa sigurnošću identificirati relevantni alergen(e). Ako postoji pridružena astma, ona, zbog opasnosti bronhospazma za vrijeme imunoterapije, mora biti pod bespriječnom medikamentnom kontrolom. Specifična imunoterapija u izoliranom alergijskom rinitisu može prepoloviti rizik naknadnog nastanka alergijske astme (25). Specifična se imunoterapija može primjenjivati klasičnim, supkutanim putem, ali danas prevladava sublingvalna imunoterapija (SLIT), provediva u kućnim uvjetima i s vrlo dobrim učincima (26).

Imunomodulacijsko liječenje u načelu se odnosi na primjenu anti-IgE monoklonskog protutijela (omalizumab) (27). Primjenjuje se prvenstveno kod teških oblika astme, ali zapaženi su odlični učinci i na popratni alergijski rinitis. Osim toga, iskušano je kombinirano liječenje specifičnom alergenskom imunoterapijom i omalizumabom, uz odlične rezultate i bitno smanjene nuspojave imunoterapije (28).

#### L I T E R A T U R A

1. Strachan D, Sibbald B, Weiland S i sur. World-wide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8: 161-76.
2. Assher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CKW, Strachan DP, Weiland SK, Williams H and the ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368: 733-43.
3. Banac S, Lah Tomulić K, Ahel V i sur. Prevalence of asthma and allergic diseases in Croatian children is increasing: survey study. *Croat Med J* 2004; 45: 721-6.
4. Bousquet van Cauwenberge P, Khaltaev N and the Workshop Expert Panel. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). *Allergy* 2002; 57: 841-55.
5. Gerth van Wijk RG, de Graaf-in't Veld C, Garrelds IM. Nasal hyperreactivity. *Rhinology* 1999; 37: 50-5.
6. Ricca V, Landi M, Ferrero P i sur. Minimal persistent inflammation is also present in patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 105: 54-7.
7. Smurthwaite L, Durham SR. Local IgE synthesis in allergic rhinitis and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002; 2: 231-8.
8. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA i sur. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen. *Allergy* 2008; 63(Suppl. 86): 8-160.
9. Wahn U. What drives the allergic march. *Allergy* 2000; 55: 591-9.
10. ARIA. At-Glance Pocket Reference 2007. 1st Edition. Based on the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma Workshop Report in Collaboration with the World Health Organization, Ga2len, and allergen. Dostupno na: [www.wheai.org](http://www.wheai.org). Datum pristupa informaciji: 29. prosinca 2010.
11. Miman MC, Uzun O, Gurses I, Ozturan O, Akarçay M. The sensitivity of nasal eosinophilia in allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 264: 1013-18.
12. Passalacqua G, Ciprandi G, Canonica GW. The nose-lung interaction in allergic rhinitis and asthma: united airways disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1: 7-13.
13. Braunstahl GJ, Fokkens WJ, Overbeek SE, Klein JA, Hoogsteden HC, Prins JB. Mucosal and systemic inflammatory changes in allergic rhinitis and asthma: a comparison between upper and lower airways. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 579-87.
14. Cruz AA, Popov T, Pawankar R i sur. on behalf of AIR Initiative Scientific Committee: Common characteristics of upper and lower airways in rhinitis and asthma: ARIA update, in collaboration with GA2LEN. *Allergy* 2007; 632(Suppl. 84): 1-41.
15. Leynaert B, Neukirch C, Kony S i sur. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 86-93.
16. Marinho S, Simpson A, Lowe I, Kissen P, Murray C, Custovic A. Rhinoconjunctivitis in a 5-year-old children: a population-based birth cohort study. *Allergy* 2007; 62: 385-93.
17. Alobid I, Benitez P, Valero A i sur. The impact of atopy, sinus opacification, and nasal patency on quality of life in patients with severe nasal polyposis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 134: 609-12.
18. Passali D, Damiani V, Passali GC, Passali FM, Bullussi L. The impact of persistent allergic rhinitis on the middle ear. *Allergy Clin Immunol Int - J World Allergy Org* 2005; 17: 114-16.
19. van Rijswijk JB, Blom HM, Foffens WJ. Idiopathic rhinitis, the ongoing quest. *Allergy* 2005; 60: 1471-81.
20. Garay R. Mechanisms of vasomotor rhinitis. *Allergy* 2004; 59(suppl. 76): 4-10.
21. van Rijswijk JB, Boeke EL, Keizer JM, Mulder PGH, Blom HM, Fokkens WJ. Intranasal capsaicin reduces nasal hyperreactivity in idiopathic rhinitis: a double-blind randomised application regimen study. *Allergy* 2003; 58: 754-61.
22. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE i sur. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 466-76.
23. Price DB, Swern A, Tozzi CA, Philip GP, Polos P. Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial. *Allergy* 2006; 61: 737-42.
24. Vernacchio L, Kelly JP, Kaufman DW, Mitchell AA. Cough and cold medication use by US children, 1999-2006: results from the thr slone survey. *Pediatrics* 2008; 122: 323-9.
25. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA i sur. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 251-6.

26. Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 12.

27. Fried AJ, Oettgen HC. Anti-IgE in the treatment of allergic disorders in pediatrics. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22: 758-64.

28. Kuchr J, Brauburger J, Zielen S i sur. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 274-80.

## S U M M A R Y

### ALLERGIC RHINITIS IN CHILDREN

D. RICHTER

*University Department of Pediatrics, Zagreb University Hospital Center, Zagreb, Croatia*

Allergic rhinitis is the most prevalent form of chronic rhinitis in children. It is driven by allergic inflammation and is commonly associated with other atopic diseases such as asthma and atopic eczema. The main allergens are primarily aeroallergens: house dust mite, and tree, grass and weed pollen. It is, however, not exceptional to experience symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in conjunction with food allergy and oral food allergy syndrome, especially in infants and toddlers. Allergic rhinitis is often associated with allergic asthma, either preceding it, or developing later and making it more difficult to treat. The mainstay of treatment is exposure prophylaxis, antihistamines, leukotriene antagonists and intranasal corticosteroids. Allergic rhinitis is one of the prime indications for specific allergen immunotherapy, which may have a preventive effect on the development of asthma. Allergic rhinitis associated with intermittent or mild persistent asthma may be a good indication for concomitant combination treatment with antihistamines and leukotriene antagonists. Intranasal corticosteroids should not be withheld in more severe forms. Short-term (up to 3 months) use of intranasal corticosteroids has not been associated with any significant local or systemic side effects.

*Key words:* allergic rhinitis, children

## ASTMA U DJECE

ALENKA GAGRO

*Odjel za pulmologiju, alergologiju, imunologiju i reumatologiju, Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zagreb, Hrvatska*

Astma je najčešća kronična bolest u djece koju obilježava dugotrajna upala dišnih putova promjenjivog intenziteta praćena spontanom ili lijekovima reverzibilnom akutnom bronhokonstrikcijom. Nastanak astme, težina kliničke slike i učinak terapije određeni su brojnim genetskim i okolišnim čimbenicima. Astma se u djece odlikuje izrazitom heterogenošću s obzirom na moguću etiologiju, stupanj upale i oštećenja bronha, poremećaja funkcije pluća i posljedičnu kliničku prezentaciju kao i prirodan tijek bolesti koji se u nekih nastavlja i u odrasloj dobi. Opisani su i brojni čimbenici koji prisutni u ranom životu djeluju zaštitno na razvoj astme. Dosadašnje spoznaje o patofiziološkim mehanizmima alergijske reakcije kao bolesti najčešće posredovanoj Th2-limfocitima ne objašnjavaju tu heterogenost pa se u zadnjih nekoliko godina o astmi govori kao sindromu s više različitih podtipova ili endotipova definiranih novodefiniranim imunopatofiziološkim mehanizmima. Pravodobna dijagnoza i odgovarajuće liječenje preduvjet su za sprječavanje ireverzibilnih promjena dišnih putova i posljedičnog slabljenja plućne funkcije.

**Ključne riječi:** dijete, astma

**Adresa za dopisivanje:** Doc. dr. sc. Alenka Gagro, dr. med.  
Klinika za pedijatriju  
Odjel za pulmologiju, alergologiju, imunologiju i reumatologiju  
Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“  
Klinika za dječje bolesti Zagreb  
Klaićeva 16  
10000 Zagreb, Hrvatska  
Tel: 4600-166; faks: 4600-160  
E-pošta: alenka.gagro@gmail.com

### PREVALENCIJA ASTME

Brojne epidemiološke studije pokazuju stalan porast prevalencije i incidencije astme u posljednjih nekoliko desetljeća u većini zemalja, uz vjerojatan nastavak sličnog trenda i u budućnosti (1). Najopsežnija epidemiološka studija o prevalenciji atopijskih bolesti i astme u djece je studija ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) uspostavljena prije 20 godina. Detalji o rezultatima pojedinačnih faza ove studije u kojima su sudjelovali brojni alergolozi iz više od 100 zemalja, uključujući i našu zemlju, mogu se naći na web-stranici <http://isaac.auckland.ac.nz/index.html>. Ti su rezultati pokazali velike razlike među ispitivanim zemljama. Najviša prevalencija astme (više od 20%) opisana je u razvijenim zemljama (Velika Britanija, Australija, Novi Zeland, Irska te u više regija u zemljama sjeverne, centralne i južne Amerike), a

najniža (manje od 5%) u nekim zemljama istočne Europe, Indoneziji, Grčkoj, Kini, Etiopiji, Uzbekistanu, Tajvanu i Indiji. Hrvatski alergolozi do sada su prema bazi podataka PubMed (ključne riječi „Croatia“ AND „ISAAC“) objavili četiri rada u kojima su opisali prevalenciju astme i ostalih alergijskih bolesti u tri hrvatske regije (Zagreb, Primorsko-goranska županija i Međimurje) pa detaljni podaci za cijelu zemlju još nisu poznati (2-5). Iz objavljenih rezultata za navedene regije u Hrvatskoj, Zagreb i Međimurje imali su sličnu prevalenciju astme (do 8%), dok je ona bila viša u djece u Primorsko-goranskoj županiji (do 11,7%). Praćenje trenda prevalencije astme u djece kroz tzv. treću fazu studije ISAAC provedenu barem pet godina nakon prve faze epidemiološke studije potvrdilo je nastavak porasta prevalencije u većini zemalja osim u djece dobne skupine 13-14 godina u zemljama s visokom prevalencijom astme (6).

## ETIOLOGIJA ASTME U DJECE

Čimbenici rizika za astmu odraz su i multifaktorske prirode bolesti pa su tako poznati oni vezani za bolesnika (genetska predispozicija, prehrana, infekcije, pretilost, spol, etnička pripadnost i rasa) i oni vezani za okoliš. U kritičnom razmatranju čimbenika rizika za astmu svakako treba razlučiti koji su od do sada istraživanih važni za nastanak, a koji za progresiju i pogoršanje bolesti jer je jedino tako moguće planirati učinkovitu prevenciju te bolesti u djece (primarnu, sekundarnu i tercijarnu).

### Učinak gena

Brojni geni, točnije njihove mutacije ili polimorfizmi, utječu na razvoj bolesti. Tako je poznato da se veći učinak na pojavu simptoma i pogoršanja bolesti vidi u djece čije majke imaju alergijsku bolest, premda se pojedinačna mutacija ili polimorfizam gena od svih do danas opisanih nisu pokazali dominantnim (7). Genetske studije učinjene u blizanca pokazale su da se bronhalna hiper-reaktivnost naslijeđuje neovisno (8). Određene regije ljudskog genoma opetovano su se pokazale značajnima za astmu. To su regije na kratkom kraku kromosoma 6 gdje se nalaze geni za molekule glavnog kompleksa tkivne snošljivosti, dugi krak kromosoma 11 (s genima za sekretorni protein Clara stanica, visoko afinitetni receptor za IgE i glutation S-transferazu), kratki krak kromosoma 20 gdje se nalazi gen za ADAM33, kompleksnu molekulu koje ponajviše ima u fibroblastima i glatkoj muskulaturi, a važna je za staničnu fuziju, adheziju, prijenos signala i proteolizu, kao novootkrivene gene na 17. kromosomu (ORMDL3, GSDMB i ZPBP2) (9). Uz te opisane gene, za astmu su važni i geni koji kodiraju brojne citokine i kemokine povezane s imunoreakcijama u kojima dominiraju pomoćnički limfociti T tipa 2, kao i geni koji kodiraju molekule povezane s oksidacijskim stresom (10).

### Učinak prehrane

Iako alergiju na hranu ne smatramo etiološkim čimbenikom za nastanak astme, neki bolesnici uz alergiju na hranu razviju i astmu. Smatra se da takvi bolesnici s astmom imaju i viši rizik od razvoja za život opasnih hranom induciranih reakcija (11). Najčešće se to vidi nakon ingestije kikirikija i ostalih orašastih plodova, mlijeka te jaja (12). Uloga prehrane kao i izbjegavanja određene vrste hrane u svrhu prevencije astmatskih simptoma intenzivno se istražuje. Većina je suglasna da određenu vrstu hrane i dodataka (npr. prehrambene boje, aditivi kao što su monosodium glutamat, tartrazin, sulfiti)

treba smatrati mogućim okidačima koji utječu na prevalenciju i/ili težinu simptoma nakon pažljive individualne evaluacije u bolesnog djeteta ovisno o fenotipu astme (13). Osim negativnog učinka određene vrste hrane i dodataka hrani, ispitivani su i oni koji djeluju zaštitno. Adekvatna suplementacija vitaminom D također se smatra važnom za primarnu prevenciju astme, smanjenje pogoršanja bolesti i liječenje astme osobito u djece rezistentne na steroide (14). Uloga dodataka prehrani u svrhu bolje kontrole astme (npr. masnih kiselina iz ribljeg ulja) nije se pokazala značajnijom u usporedbi s placebom (15). Uz isključivu prehranu majčinim mlijekom prvih 4-6 mjeseci života, hrana bogata antioksidantima smatra se povoljnom za normalnu funkciju respiratornog sustava (16,17).

### Učinak infekcija

Respiracijski virusi najčešći su uzroci pogoršanja astme u djece (i do 85%). Povijesno gledano, velika se pozornost pridavala respiracijskom sincicijskom virusu koji jest najznačajniji virus za razvoj akutne sipnje u djece do druge godine života. Analiza novijih istraživanja koja su uključila prospektivno praćenje djece veću važnosti ipak pridaju drugom virusu, rinovirusu, za koji je pokazano da je najvažniji prognostički čimbenik za nastanak sipnje u trećoj godini života (18). Osim virusa, istražuje se i povezanost bakterijskih infekcija i astme. Od do sada ispitivanih, za infekcije sa *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis* nije potvrđena uloga u astmi, iako je inicijalno opisano da kolonizacija hipofarinksa novorođenčadi upravo tim bakterijama nosi povećani rizik za sipnju i nastanak astme (19). Infekcije s *Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydophila pneumoniae* također se povezuju sa sipnjom i pogoršanjem astme u djece, a kronične infekcije s klamidofilama i patogenezom astme (20). Važno je za napomenuti i izmjenu dosadašnjeg načina promišljanja o donjim dišnim putovima kao sterilnom okolišu. Novijim tehnikama kao što je molekularna analiza polimorfničkih bakterijskih gena 16S-rRNA pokazano da bolesnici s astmom imaju izmijenjenu mikrofloru dišnih putova obilježenu značajnim smanjenjem izoliranih bakteriodeta, Gram negativnih anaeroba (osobito prevotela i veilonela) (21, 22). Te nove spoznaje posebno su interesantne u svjetlu ranijih spoznaja o povezanosti sipnje s davanjem antibiotika u dojenačkoj dobi kao i mogućoj ulozi nekih antibiotika (npr. makrolida) u liječenju astme (20). Zanimljivo je istaći i opažanja u kojima izlaganje određenim mikroorganizmima štiti od razvoja astme u djece. Tako je pokazano da kolonizacija s *Helicobacter pylori* i infekcije s virusom hepatitisa A ili s *Toxoplasma gondii* djeluju zaštitno

u djece. Budući da niti jedan od opisanih mikroorganizama nije respiratorni patogen, dio znanstvene zajednice smatra da su te infekcije odraz loših higijenskih uvjeta u zemljama nižeg socioekonomskog stanja u kojima je i inače prevalencija niža nego u razvijenim zemljama. Polimorfizam receptora za hepatitis A, tzv. TIM-1 (od engl. *T-cell immunoglobulin domain and mucin domain*) u nekim populacijama jest povezan s povećanom prevalencijom alergijskih bolesti (23-25).

### *Pretilost i astma*

Pozitivna korelacija povišenog indeksa tjelesne mase i astme uočena je odavno, kao i povezanost pretilosti s poremećajem plućne funkcije. Uz mehaničke, brojna imunološka, hormonska i upalna obilježja pretilosti kao i tip pretilosti te vrsta astme (češće neatopijska) vjerojatno doprinose perzistenciji astme i sipnje, dok njen učinak na bronhalnu hiper-reaktivnost nije dokazan. Unatoč tim opažanjima, redukcija tjelesne mase značajno ne doprinosi boljoj kontroli astme. Da li i u kojoj mjeri smanjena tjelesna aktivnost doprinosi izrazitijim simptomima bolesti u astmatične djece tek se istražuje (26).

### *Učinak spola, etničke pripadnosti i rase na astmu*

Do puberteta, dječaci češće obolijevaju od astme. Osim toga, imaju i povišenu nespecifičnu bronhalnu hiper-reaktivnost kao i veću kožnu reaktivnost na inhalacijske alergene te više vrijednosti serumskog IgE. Iako je diferentni učinak ženskih i muških spolnih hormona na imunoreakcije dobro poznat iz pokusa *in vitro*, kako isti utječu na astmu još je slabo istraženo (27). Komparativne usporedbe epidemioloških studija koje su uzimale u obzir etničku pripadnost i rasu pokazale su manje razlike, ali većina alergologa smatra da su one posljedica drugih čimbenika kao što su socijalni i ekonomski uvjeti te izloženost alergenima.

### *Učinak okolišnih čimbenika: od grinja do endotoksina*

Različite preporuke i mjere (npr. uklanjanje tepiha, kućnih ljubimaca kao što su mačke i psi, korištenje antialergijske posteljine) kojima se nastoji iz okoliša bolesnika ukloniti okidače simptoma nisu se pokazali osobito učinkovitim (28). I u okružju kada takvih okidača nema (npr., grinje ne žive na nadmorskoj visini većoj od 1000 metara) prevalencija astme nije niža (29).

Osim značenja opisanih okidača, ispitivao se i učinak endotoksina, upalnih lipopolisaharida iz stijen-

ke Gram negativnih bakterija, na razvoj alergijske senzibilizacije i astme. Samo je u nekim studijama pokazana o dozi ovisna pozitivna povezanost koja, međutim, ovisi o određenom genotipu CD14, molekule koja prepoznaje lipopolisaharid u prisutnosti vezujućeg proteina LBP zajedno s s Toll-receptorom 4 i molekulom MD-2 (30). Time se još jednom pokazala kompleksna povezanost okolišnih čimbenika i genotipa u astmi. Ponajviše uvjerljivim studijama učinka okoliša na astmu jesu studije koje su opisale nižu incidenciju astme u djece odrasle u seoskom okruženju. Pretpostavlja se da izlaganje iritacijskim, alergenim i infekcijskim čimbenicima u ranom životu (vjerojatno prva godina života) pomaže uspostavi tolerancije na uobičajene aeroalergene poticanjem Th1-posredovanih imunoreakcija (31).

### *Astma i dim cigareta*

Dim cigareta i dobro respiratorno zdravlje nespajivi su te povećavaju rizik za astmu u djece ako su izloženi pasivnom pušenju za 21 put, a sipnji četiri puta. Također je poznato i da se bronhalna hiper-reaktivnost u djece povećava ako su izloženi duhanskom dimu pre- ili postnatalno (32). Dim cigareta povećava ulazak alergena kroz respiratorni epitel i djeluje upalno (33, 34). U modelima na miševima, opisani su brojni negativni učinci dima cigareta koji tako npr. povećava sistemsku upalnu reakciju, smanjuje funkciju limfocita T i potiče Th2-imunoreakcije te odgađa uspostavu inhalacijske tolerancije (35, 36). Stoga je potrebno opetovano savjetovanje obitelji o štetnom učinku duhanskog dima na opće zdravlje djece, a posebno respiratorno zdravlje.

### *Astma i ostali onečišćivači zraka*

S astmom i bronhalnom hiper-reaktivnošću povezuju se brojni onečišćivači zraka kao što su dušikov i sumporni dioksid i razgradni produkti dizelskog goriva mehanizmima kao što su oksidacijski stres, oštećenje epitela i povećano lučenje proupalnih čimbenika (37). Smatra se da ti onečišćivači djeluju združeno s ostalima (npr. genetskim).

### *Ostali čimbenici rizika za astmu u djece*

Pored opisanih čimbenika rizika postoje i brojni drugi čimbenici koji se povezuju s nastankom i/ili pogoršanjem astme kao što su fizički napor (engl. *exercise induced asthma*), cijepljenje (npr. broj imunizacija), neki lijekovi (npr. acetaminofen), gastroezofagealni refluks i brojni drugi. Ni za jedan od navedenih nije jednoznačno potvrđeno djelovanje na nastanak i/ili pogoršanje bolesti.

## IMUNOLOGIJA ASTMATSKJE REAKCIJE: NAJVAŽNIJE SASTAVNICE

Astma nastaje kao posljedica upale bronha koji se strukturno i funkcijski mijenjaju što dovodi do vremenski promjenjive nespecifične hiper-reaktivnosti bronha i poremećaja protoka zraka. U većine djece astma jest povezana s atopijom, nasljednom predispozicijom sinteze IgE na uobičajene okolišne alergene (38). Sve do danas pokušane mjere primarne prevencije astme uključujući i smanjenje izlaganja alergenu pokazale su se neuspješnima, što uz nepostojanje adekvatne terapije koja bi promijenila prirodan tijek bolesti ima za posljedicu kroničnu bolest u djece. Početak astme u dobi kada njena dijagnoza još nije pouzdana kao i nedostatak biomarkera na osnovi kojih bismo identificirali djecu koja nakon jedne ili više epizoda bronhopneumonije uistinu i imaju astmu, te procijenili trajanje bolesti, njenu težinu, kao i učinak terapije značajno otežava rad u svakodnevnoj praksi (39). Astma u djece najčešće započinje u ranom djetinjstvu i obilježena je kako spontanom remisijom tako i relapsima bolesti u kasnijem životu (38, 40, 41). Važno je istaknuti da je razvoj nespecifične bronhalne hiper-reaktivnosti i astme povezan s brojnim genima neovisno o postojanju atopije što se najbolje vidi iz polimorfizma gena ADAM33 (10). U djece do pete godine života postojanje atopije ne povezuje se s razvojem astme, dok u djece starije od 5 godina atopija značajno utječe na razvoj perzistentne astme (42). Najčešći patohistološki nalaz u astmi jest pojačano nakupljanje eozinofila, mastocita i aktiviranih pomoćničkih T-limfocita koji luče tzv. Th2-citokine (43). Preformirani kao i upalom i/ili alergenom inducirani medijatori koje luče te stanice uzrokuju bronhokonstrikciju, lučenje sluzi izmijenjenog sastava i preoblikovanje dišnih putova koje se histološki prepoznaje po zadebljanju mišićnog i vezivnog tkiva bronha, hiperplaziji vrčastih stanica i submukoznih žlijezda i povećanoj vaskularizaciji dišnih putova. Upravo su Th2-limfociti ključne stanice potrebne za sintezu IgE. Iako mu je koncentracija u plazmi niska, a poluživot značajno kraći od poluživota IgG (za IgE to je oko 2,5 dana), IgE vrlo učinkovito inducira upalu prvenstveno putem svog visokoafinitetnog receptora FcεRI na mastocitima i bazofilima (44). Drugi, niskoafinitetni receptor za IgE, FcεRII ili CD23, nalazi se na B-limfocitima i antigen-predočnim stanicama gdje sudjeluje u hvatanju alergena, aktivaciji Th2-limfocita, a vjerojatno i u drugim imunoregulacijskim reakcijama. Prepisivanje gena za IgE kontroliraju brojni čimbenici: od citokina, rekombinacijskih regija, transkripcijskih čimbenika pa sve do supresora citokinskog prijenosa signala (44, 45). Rano određivanje IgE može nam pomoći u svrhu identifikacije one djece koja će kasnije u životu razviti kliničku sliku alergijske bolesti (38). Antigen-predočne stanice u dišnim putovima, posebno dendritičke stanice, imaju vrlo važnu ulogu u nastanku i održavanju upale. Te stanice imaju važnu ulogu u usmjeravanju diferencijacije limfo-

cita T, te se danas, uz epitelne stanice, smatraju glavnim regulatorima alergijske upale dišnih putova (46). Osim već ranije poznate heterogenosti dendritičkih stanica po vrsti i anatomskoj distribuciji, u djece se odlikuju i nezrelošću. Također, mreža lokalnih dendritičkih stanica u dišnim putovima može se dokazati samo u dojenčadi s upalom dišnih putova (47). Klinički važni alergeni kao što je npr. *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p) mijenja funkciju i dendritičkih i epitelnih stanica u dišnim putovima proteolitičkim djelovanjem i aktivacijom Toll-receptoru sličnih molekula (osobito TLR4) te se luče brojni citokini (npr. GM-SCF, IL-33, TSLP i IL-25) koji stvaraju mikrookoliš potreban za nastajanje Th2-pomoćničkih T-limfocita istodobno s kostimulacijskim signalima koje ti limfociti T dobiju od antigen-predočnih stanica (46). Osim dominacije Th2-limfocita u astmi udruženoj s IgE, opisana je i druga podskupina limfocita T, Th17, koja nastaje diferencijacijom djevičanskih pomoćničkih limfocita T u prisutnosti citokina IL-6, IL-21, IL-23 i TGF-β prijenosom signala koji uključuje molekule STAT3 i RORγt, a prvenstveno ih povezujemo s neutrofilijom u osoba s astmom (48). Citokinski profil Th2-limfocita također se može mijenjati pa tako te stanice u prisustvu TGF-β se diferenciraju u novu T-limfocitnu skupinu, Th9, koja luči IL-9 i IL-10 te djeluje na sazrijevanje mastocita i povećava IL-4 potaknutu sintezu IgE (49). Uz danas poznate brojne podskupine limfocita T koje sudjeluju u astmatskoj upali, važna je i podskupina limfocita T, tzv. regulacijskih limfocita T, čiji se nastanak povezuje s uspostavljanjem tolerancije na alergene (50,51). Osim prirodnih, postoji i više vrsta induciranih regulacijskih T-limfocita. Zanimljivo je da te stanice luče TGF-β, citokin koji se prvenstveno povezuje s remodeliranjem bronha ali čini se da u mikrookolišu u kojem su prisutni drugi immunosupresivni topljivi čimbenici i površinske molekule na imunocitima (npr. ICOS, PD-1 i ostali) prvenstveno blokiraju Th2-limfocite (50, 51)). Uz dendritičke stanice, predmet istraživanja ostalih stanica prirodne imunosti u astmi jesu i mastociti, bazofili, neutrofilni, NK T-limfociti, NK-stanice i γδ T-limfociti (52). Većina tih stanica luči tijekom rane faze IgE-om posredovane imunoreakcije brojne čimbenike (npr. histamin, različiti enzimi, heparin, prostanglandini, leukotrijeni, adozin i tromboksan) kojima izazivaju kontrakciju glatke muskulature bronha, vazodilataciju i povećanu propusnost krvnih žila te djeluju kemotaktički na neutrofile, bazofile, eozinofile i monocite. Osim tih čimbenika, luče i citokine koje potiču nastanak Th2-limfocita (52).

## KLINIČKA SLIKA ASTME U DJECE

Za postavljanje dijagnoze astme u sve djece, a osobito do pete godine života do kada nismo u mogućnosti ispitati bronhalnu hiper-reaktivnost objektivnim metodama (spirometrija, mjerenje vršnog proto-



ka zraka u ekspiriju, reverzibilnost opstrukcijskih smetnji ventilacije nakon inhalacije bronhodilatatora) zbog nezadovoljavajuće suradnje, najvažnija je iscrpna i detaljna anamneza uz fizikalni pregled imajući u vidu posebnosti prezentacije otežanog disanja ovisne i o dobi djeteta (53). Detaljna anamneza može biti od velike pomoći u identifikaciji brojnih rizičnih čimbenika za astmu u djeteta vezanih i za bolesnika i za okoliš. Na moguću astmu upućuju ponavljajuće epizode sipnje, zaduhe, kašlja (osobito noću kao i u naporu, uzbuđenju, te nakon kontakta s mogućim alergenima npr. prašinom i krznanim životinjama) i napetosti u prsnom košu koje se javljaju bez znakova virusne infekcije dišnih putova ili vezano uz tu infekciju ali s trajanjem duljim od 10 dana s povoljnim učinkom primijenjenih anti-astmatskih lijekova. Za dojenčad je karakteristično da često odbija hranu i ima loš san (54). U fizikalnom pregledu se u većine djece inspekcijom uoči otežano i ubrzano disanje (tahidispneja) te korištenje pomoćne respiratorne muskulature. U onih niže životne dobi često se čuje odnosno vidi i stenjanje, širenje nosnica, klimanjem glave u ritmu disanja i uvlačenje juguluma i epigastrija (55). Auskultacijom se bronhospazmi čuju kao piskanje (engl. *wheezing*) koje nastaje zbog izmijenjenog načina prolaska zraka (turbulentnog umjesto fiziološki laminarnog) kroz sužene dišne putove što je praćeno produljenim i otežanim izdahom. U djece s težom bronhoopstrukcijom piskanje može biti i odsutno što je važan upozoravajući znak za vitalno ugroženo dijete, posebno u prisustvu bljedila kože, cijanoze usnica, a ponekad i okrajina, tahikardije, hiperinflacije prsnog koša, jakih, paradoksalnih ili odsutnih interkostalnih retrakcija, nemogućnosti govora te različitog stupnja poremećaja svijesti) (56). U većine djece astma se manifestira tijekom nekoliko tjedana ili mjeseci s nekoliko blažih bronhoopstrukcija, a rjeđe naglim nastupom teške bronhoopstrukcije (engl. *brittle asthma*) (57). Bez obzira na naizgled tipičnu prezentaciju djeteta s astmatskim napadom, potrebno je misliti i na druge bolesti i stanja koja imitiraju (a možda i pogoršavaju) astmu u djeteta kao što je gastroezofagealni refluks, aspiracija, bronhopulmonalna displazija, cistična fibroza, sindrom nepokretnih cilija, primarna imunodeficijencija, prirođena srčana grješka, poremećaj funkcije glasnica i stenoza dišnih putova traumom i izraslinama (53). Teže astmatske napade obilježavaju promjene u izmjeni plinova. Pojačana sekrecija sluzi, edem stijenke dišnih putova, kontrakcija i skraćivanje glatke muskulature bronha dovode do njihovog suženja ili čak i potpunog zatvaranja čime nastupa neravnoteža ventilacije i perfuzije. U početku akutnog pogoršanja bolesti prisutna je hipokapnija kao rezultat tahipneje i hiperventilacije. Ako napad potraje ili je vrlo težak nastupiti će hiperka-

pniya kao posljedica značajne bronhoopstrukcije i hipoventilacije alveola. Hiperkapnija nepovoljno djeluje na mišiće koji omogućuju ekspanziju prsnog koša što uz nastupajuću respiracijsku i metaboličku acidozu može dovesti do respiracijske insuficijencije i smrtnog ishoda. Stoga arterijsku hiperkapniju treba pravodobno uočiti, jer ona uvijek upućuje na težak astmatski napadaj koji zahtijeva agresivno liječenje (45).

## VRSTE ASTME U DJECE

Ranije je uobičajena praksa bila astmu klasificirati po učestalosti simptoma i mjerenjem plućne funkcije, ako je to izvodljivo zbog dobi djeteta. Takav pristup omogućuje samo donošenje odluke o vrsti terapije kod početne prezentacije bolesti, ali nije primjenjiv za praćenje kontrole bolesti (58). Redovitim revizijama međunarodnih i općeprihvaćenih preporuka kao što su Globalne inicijative za astmu (engl. *The Global Initiative for Asthma*, GINA) kontinuirano se nastoji preporuke unaprijediti u svrhu bolje skrbi za djecu s astmom (56).

Prema posljednjoj reviziji smjernica GINA, parametri koji određuju kontrolu astme uključuju kontrolu simptoma (dnevne i noćne tegobe; potreba za simptomatskom terapijom – engl. *reliever*; hitne posjete liječniku; utjecaj na fizičku aktivnost; primjena lijekova bez nuspojava) i plućne funkcije (varijabilnost plućnih funkcija <20%; gotovo normalne vrijednosti vršnog protoka zraka u ekspiriju, PEF, od engl. *Peak Expiratory Flow Rate*). I najnovije preporuke, međutim, ne daju potpuni uvid u kontrolu astme jer za sada ne uključuju laboratorijske biljege upale, utjecaj na patofiziološka obilježja bolesti, ne sadrže smjernice za malu djecu s astmom, promjenu kliničke prezentacije i uzročnih faktora kroz djetinjstvo, kao i posebna pitanja vezana uz astmu izazvanu fizičkim naporom (57). Tijekom godina u literaturi je opisan niz različitih podtipova astme u djece, ali do sada nije poznato radi li se o promjenjivom tijeku jedne bolesti ili su to podtipovi različite bolesti sa sličnom simptomatologijom (59). Tako su podjele astme predlagane na osnovi upalnih biljega (eozinofilna ili ne-eozinofilna), kliničkog tijeka bolesti i reverzibilnosti bronhoopstrukcije (teška astma, gotovo fatalna astma, astma s trajnom opstrukcijom dišnih puteva, astma rezistentna na steroide) i dokazane senzibilizacije na alergene kožnim testiranjem i/ili određivanjem koncentracije ukupnog i specifičnih IgE (atopijska ili neatopijska) (59). Longitudinalnim studijama postalo je jasno da u djece učinak na tip astme ima i dob te izlaganje različitim okidačima bolesti. Nastojeći razlučiti različite obrasce ponavljajućih bronhoopstrukcija u djece

danas su opisana četiri obrasca (60,61): 1) prolazno piskanje u djece do treće godine života (češće u pre-maturusa i onih izloženih pasivnom pušenju); 2) neatopijsko pištanje u djece do treće godine života koje nastaje tijekom respiracijskih virusnih infekcija i može se ponoviti kasnije tijekom djetinjstva. Ta djeca nemaju atopiju, a tegobe uglavnom traju do 12. godine života; 3) perzistirajuća astma koja se obično javi kasnije, traje cijelo djetinstvo i nastavlja se i u odrasloj dobi, a udružena je s kliničkim manifestacijama atopijske bolesti (ekcem, alergijski rinitis i konjunktivitis, alergija na hranu), eozinofilijom, povišenom koncentracijom ukupnog i specifičnog IgE (najčešće na hranu, a kasnije i na inhalacijske alergene), senzibilizacijom na inhalacijske alergene prije navršene treće godine života i pozitivnom obiteljska anamneza (otac i/ili majka); 4) teže povremene bronhopneumonije s kasnijim početkom praćene eozinofilijom, a bez izrazitijih kliničkih manifestacija na ostalim organskim sustavima.

U djece do druge godine života simptome bronhopneumonije obično procjenjujemo tijekom barem tri mjeseca u svrhu razlikovanja onih sa svakodnevnom sipnjom ili povremenim epizodama bronhopneumonije, uz isključenje ostalih neastmatičkih razloga za kliničku sliku bronhopneumonije (61). Težinu bolesti moguće je procijeniti na osnovi potrebe za hospitalizacijom i/ili primjenom sistemskih steroida, ali zbog nedostatka validiranih postupnika liječenja ponekad i nemoguće. U predškolske djece razdoblje procjene treba biti i duže (godinu dana) kako bi se vidjela moguća povezanost s virusnom infekcijom, izlaganje alergenu ili fizičkom naporu. To je ujedno i dob kada najčešće i započinjemo ispitivanje senzibilizacije na alergene, osobito inhalacijske (53). Djeca u koje simptomi počinju u školskoj dobi također mogu imati tegobe samo tijekom virusnih infekcija, ali češće su one potaknute alergenom. Ako se astma manifestira po prvi puta u adolescenciji, potrebno je razlučiti je li je atopijska ili nije, kao i provesti pravilnu i kontinuiranu edukaciju u toj osjetljivoj životnoj fazi kako bi bolesnici redovito provodili terapiju i izbjegavali okidače bolesti kao što je pušenje.

## BIOMARKERI U ASTMI

Biomarkerima nazivamo bilo koji čimbenik (laboratorijski ili nalaz u statusu) koji nam služi kao obi-

lježe biološkog ili patofiziološkog zbivanja u nekoj bolesti te odgovora na terapiju. Uz nedvojbenu kliničku važnost definiranu dostatnom senzitivnošću i specifičnošću, primjenu nekog biomarkera odredit će i jednostavnost, pouzdanost i reproducibilnost njegovog mjerenja. Uz već dobro poznate nalaze u kliničkom statusu, spirometriji i bronhoprovokacijskim testovima, intenzivno se istražuju različiti biomarkeri koji bi pomogli u postavljanju dijagnoze astme, procjeni težine bolesti i praćenju učinka terapije kao i razvoju novih lijekova (62). Osobita potreba za razvojem neinvazivnih biomarkera postoji za djecu niže životne dobi. Uzimanje uzoraka iz donjih dišnih putova osobito u djece često je teško premostiva prepreka u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Po svojoj invazivnosti ističe se uzimanje uzoraka korištenjem fleksibilnih bronhoskopa (submukozna ili trans-bronhalna biopsija, uzimanje uzoraka četkanjem epitela i/ili aspiracija bronhoalveolarnog lavata) kojima bismo mogli dobiti jasniju sliku u histopatološko i imunološko zbivanje u dišnim putovima te tako preciznije odrediti postojanje određenog fenotipa astme. Analiza induciranih sputuma manje je invazivna no zahtijeva primjenu standardiziranog protokola i primjenjiva je u djece iznad šeste godine života (63). Centrifugiranjem uzorka moguće je analizirati topljive čimbenike u nadtalogu te stanice u sedimentu. Određivanjem broja eozinofila tako se može potvrditi egzacerbacija astme u djece i potvrditi postojanje teške perzistentne astme.

U nadtalogu je moguće mjeriti brojne upalne čimbenike (granulocitne proteine, proteaze, citokine, kemokine, eikozanoide) ali njihova je usporedba još otežana jer analiza nije standardizirana (62). Uzorkovanje kondenzata izdahnutog zraka neinvazivna je metoda koja omogućuje analizu plinske faze koja sadrži tvari poput dušičnog oksida (NO) i ugljikovog dioksida te tekuće faze u kojoj se mogu mjeriti u vodi topljivi upalni čimbenici. I ovdje postoji potreba standardizacije metode budući da postoje i različite komercijalno dostupne naprave za prikupljanje uzoraka. FeNO se često koristi kao surogatni biljeg eozinofilne upale u djece starije od 4 godine u svrhu dijagnosticiranja pogoršanja ili u svrhu praćenja učinka protu-upalne terapije. Međutim, prema rezultatima četiri studije u djece u kojima se ispitala korist određivanja FeNO u procjeni titriranja doze inhalacijskih kortikosteroida prema nedavnoj Cochrane studiji, FeNO se ne može, za sada, preporučiti u rutinskoj, svakodnevnoj praksi za tu svrhu (64, 65).

## ASTMA U DJECE U SVJETLU NOVIH IMUNOLOŠKIH SPOZNAJA: OD FENOTIPA DO ENDOTIPA

Neučinkovitost terapije usmjerene na Th2-stanice, heterogenost upalne reakcije i postojanje upale te remodeliranja bronha i u odsutnosti atopije, kao i brojnost gena povezanih s astmom (više od 100) dovela su do kritičkog preispitivanja relativno jednostavnog promišljanja o astmi kao Th2-posredovanoj bolesti u kojoj bi i kronična upala i remodeliranje bronha nastali nakon senzibilizacije i opetovanog izlaganja alergenu u za to genetski prijemčive jedinke. Prije desetak godina po prvi puta je postavljena hipoteza u kojoj se uz alergenom potaknutu upalu spominje i poremećaj mehanizama u oštećenju i cijeljenju respiracijskog epitela kao moguće osnove za različite endotipove astme na osnovi kojeg o astmi sve više govorimo kao sindromu, a ne o bolesti (66). Endotipom se u tom slučaju smatraju vrste astme koje obilježava molekularna heterogenost nastala kao posljedica različite imunopatogeneze i/ili terapijskog odgovora. Pomak u tom promišljanju nastao je i boljim razumijevanjem uloge imunoloških mehanizama osim onih potrebnih za indukciju Th2-limfocita nakon izlaganja alergenu, a posebno prepoznavanjem uloge epitelnih, mezenhimnih stanica i dendritičkih stanica dišnih putova (67-69). Očekivanja takvog novog načina promišljanja astme su velika posebno u smislu razvoja novih lijekova za liječenje astme.

### LIJEČENJE ASTME

Odluka o uvođenju terapije, vrsti i dozi te načinu primjene lijekova donosi se na osnovi brojnih parametara kao što su dob djeteta, težina kliničke slike, vrijeme i okolnosti pojave simptoma, nalaza plućne funkcije i učestalosti pogoršanja bolesti (70). Prema široko prihvaćenim međunarodnim smjernicama, adekvatno liječenu astmu obilježava minimalni broj kroničnih simptoma (uključujući i noćne), egzacerbacija, hitnih posjeta liječniku, potreba za simptomatskim lijekovima uz urednu fizičku aktivnost djeteta, minimalne varijabilnosti plućnih funkcija (<20%), normalne vrijednosti PEFR-a uz odsustvo nuspojava na lijekove (56, 58, 70). Tako dijete s dobro kontroliranom bolesti simptoma nema čak niti uz fizičku aktivnost, korištenje simptomatskih lijekova je do maksimalno 2 puta tjedno ili manje, te nema pogoršanja bolesti. Djelomično kontroliranu

bolest obilježava pojava dnevnih simptoma više od dva puta tjedno, povremene tegobe uz fizički napor, potreba za uzimanjem simptomatskih lijekova više od dva puta tjedno i vrijednosti PEF-a ili FEV<sub>1</sub> manje od 80% od očekivanih vrijednosti. Dijete koje ima jednu značajnu egzacerbaciju unutar jedne godine od uvođenja terapije također ima djelomično kontroliranu bolest, pa će biti potrebna revizija terapije i pažljivije praćenje njene učinkovitosti. Važno je za naglasiti da mjerenjem PEF-a dva puta dnevno (ujutro i navečer) i vođenjem dnevnika tegoba dobivamo uvid u kontrolu bolesti između posjeta liječniku što obično daje bolji uvid u kontrolu bolesti u odnosu na nalaz spirometrije kojom mjerimo jednokratno plućnu funkciju te tako gubimo sveobuhvatni uvid u kontrolu bolesti između kontrolnih pregleda (56). Nekomoliranu astmu obilježava ako se već opisane tegobe javljaju tri ili više puta u jednom od tjedana od posljednje kontrole. Liječenje astme uvijek je stupnjevito, a sastoji se od dvije skupine lijekova: tzv. simptomatskih (engl. *relievers*) i osnovnih (engl. *controllers*), koje nastojimo davati prvenstveno u obliku inhalacijske terapije (61). Simptomatski lijekovi su  $\beta_2$  agonisti kratkog djelovanja, antikolinergici te u posebnim okolnostima i teofilin, a među osnovnim lijekovima najvažniji su inhalacijski kortikosteroidi. Uz njih koristimo i antileukotrijene te  $\beta_2$  agoniste dugog učinka koji se smiju primjenjivati samo uz inhalacijske kortikosteroide, i to u fiksnim kombinacijama. Oblik lijeka i vrsta naprave za davanje lijeka prilagođene su dobi djeteta kao i okolnostima za primjenu lijeka (tako npr. djeca u vrijeme egzacerbacije ne mogu adekvatno udahnuti lijek u obliku praška u pluća). Lijekovi primijenjeni na pravilan način, u adekvatnoj dozi te uz poštivanje stupnjevitog pristupa omogućuju dobru kontrolu bolesti bez sistemskih nuspojava. Teže nuspojave inhalacijske kortikosteroidne terapije (zaostatak u rastu, insuficijencija kore nadbubrežne žlijezde, katarakta, povišenje intraokularnog tlaka) uz takav racionalni pristup se više niti ne vide u svakodnevnoj praksi. Peroralna ili parenteralna primjena steroida opravdana je samo za djecu s akutnim astmatskim napadom u slučaju izostanka terapijskog učinka adekvatno primijenjenih kratkodjelujućih  $\beta_2$  agonista (jedna doza svakih 20 minuta unutar 1 sata), ako je bolesnik nedugo dobivao kortikosteroide peroralno ili parenteralno, te ako se radi o težem astmatskom napadu. Sistemska primjena steroida treba biti kratkotrajna (3-10 dana) čime se smanjuju moguće nuspojave te terapije (61). Neobično je važno naglasiti potrebu adekvatne edukacije bolesnika i roditelja/staratelja te redovite kontrole u svrhu otkrivanja djece s djelomično kontroliranom ili nekontroliranom bolesti, kao i one s dobro kontroliranom bolesti kod kojih se doze lijekova mogu smanjiti uz još uvijek dobro

kontroliranu bolest. Osim opisanih lijekova, posebnu važnost treba obratiti na prevenciju senzibilizacije te mjere kojima se smanjuje izlaganje alergenu. Jedina terapija za koju je opisano da može utjecati na tijek bolesti je specifična hiposenzibilizacija (71). Standardizirani alergenski pripravci primijenjeni odgovarajućim putem u bolesnika sa stabilnom astmom uvažavajući međunarodne smjernice za hiposenzibilizaciju svakako i dalje imaju ulogu u liječenju te bolesti.

## RIZICI ZA PERZISTENCIJU ASTME U KASNIJOJ ŽIVOTNOJ DOBI

Jedno od najčešćih pitanja svakom pedijatru koji liječi djecu s astmom jest: „Da li će moje dijete imati bolest doživotno?“. Čak i u slučaju odsustva simptoma, u većine adolescenata koji su u ranijoj dobi imali astmu i dalje postoji bronhalna hiperreaktivnost i histološki pokazatelji remodeliranja bronha kao što su zadebljanje lamine retikularis (72). Pretpostavlja se da u dijelu djece zahvaljujući fiziološkom razvoju pluća koji traje i nekoliko godina nakon svršetka rasta mehanizmi cijeljenja astmatski promijenjenih bronha nadvladaju upalu te takva manja skupina djece uistinu i preraste svoju astmu. Čimbenici koji se povezuju s perzistencijom astme u kasnijoj životnoj dobi su rani nastanak perzistentne sipnje, težina bolesti, smanjenje plućne funkcije i izrazita bronhalna hiperreaktivnost, senzibilizacija brojnim alergenima i postojanje ostalih alergijskih bolesti (73). Bez obzira na te spoznaje, odgovor na postavljeno pitanje ne može se dati sa sigurnošću pa dijete i njegova obitelj trebaju biti ponavljano savjetovani na stručno i znanstveno utemeljen način o najboljoj kontroli astme.

## LITERATURA

1. Patel SP, Järvelin MR, Little MP. Systematic review of worldwide variations of the prevalence of wheezing symptoms in children. *Environ Health* [elektronički časopis na internetu] 2008; [10 ekrana/stranica] Dostupno na URL adresi <http://www.ehjournal.net/content/7/1/57>. Datum pristupa informaciji 11. veljače 2011.
2. Stipić-Marković A, Pevec B, Pevec MR, Čustović A. Prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, conjunctivitis and atopic eczema: ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) in a population of schoolchildren in Zagreb. *Acta Med Croatica* 2003; 57: 281-5.
3. Stipić-Marković A, Pevec B, Radulović Pevec M, Čustović A, Predović J. Allergic diseases in relationship with environmental factors in a population of school children in Zagreb, Croatia. *Arh Hig Rada Toksikol* 2004; 55: 221-8.
4. Banac S, Tomulić KL, Ahel V i sur. Prevalence of asthma and allergic diseases in Croatian children is increasing: survey study. *Croat Med J* 2004; 45: 721-6.
5. Munivrana H, Vorko-Jovic A, Munivrana S i sur. The prevalence of allergic diseases among Croatian school children according to the ISAAC Phase One questionnaire. *Med Sci Monit* 2007; 13: 505-9.
6. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H; ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368: 733-43.
7. Meyers DA. Genetics of asthma and allergy: what have we learned? *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 439-46.
8. Los H, Postmus PE, Boomsma DI. Asthma genetics and intermediate phenotypes: a review from twin studies. *Twin Res* 2001; 4: 81-93.
9. Ober C, Yao TC. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunol Rev* 2011; 242: 10-30.
10. Michel S, Liang L, Depner M i sur. Unifying candidate gene and GWAS Approaches in Asthma. *PLoS One* [elektronički časopis na internetu] 2010; [10 ekrana/stranica] Dostupno na URL adresi [www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0013894](http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0013894). Datum pristupa informaciji 12. veljače 2011.
11. Kewalramani A, Bollinger ME. The impact of food allergy on asthma. *J Asthma Allergy* 2010; 3: 65-74.
12. Simpson AB, Glutting J, Yousef E. Food allergy and asthma morbidity in children. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 489-95.
13. Gillman A, Douglass JA. What do asthmatics have to fear from food and additive allergy? *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 1295-302.
14. Litonjua AA. Childhood asthma may be a consequence of vitamin D deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 202-7.
15. Woods RK, Thien FC, Abramson MJ. Dietary marine fatty acids (fish oil) for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* [elektronički časopis na internetu] 2002; [13 ekrana/stranica] Dostupno na URL adresi <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651959.cd001283>. Datum pristupa informaciji 12. veljače 2011.

16. Kneepkens CM, Brand PL. Clinical practice: breastfeeding and the prevention of allergy. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 911-7.
17. Denny SI, Thompson RL, Margetts BM. Dietary factors in the pathogenesis of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003; 3: 130-6.
18. Lemanske RF Jr, Jackson DJ, Gangnon RE i sur. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 571-7.
19. Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F i sur. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N Engl J Med* 2007; 357: 1487-95.
20. Korppi M. Bacterial infections and pediatric asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010; 30: 565-74.
21. Hilty M, Burke C, Pedro H i sur. Disordered Microbial Communities in Asthmatic Airways. *PLoS One* [elektronički časopis na internetu] 2010; [11 ekrana/stranica] Dostupno na URL adresi <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0008578>. Datum pristupa informaciji 12. veljače 2011.
22. Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL i sur. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 372-81.
23. Chen Y, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* colonization is inversely associated with childhood asthma. *J Infect Dis* 2008; 198: 553-60.
24. Graves PE, Siroux V, Guerra S, Klimecki WT, Martinez FD. Association of atopy and eczema with polymorphisms in T-cell immunoglobulin domain and mucin domain-IL-2-inducible T-cell kinase gene cluster in chromosome 5q33. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 650-6.
25. Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S i sur. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ* 2000; 320: 412-7.
26. Ford ES. The epidemiology of obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 897-909.
27. Osman M. Therapeutic implications of sex differences in asthma and atopy. *Arch Dis Child* 2003; 88: 587-90.
28. Maas T, Kaper J, Sheikh A, Knottnerus JA, Weseling G, Dompeling E, Muris JW, van Schayck CP. Mono and multifaceted inhalant and/or food allergen reduction interventions for preventing asthma in children at high risk of developing asthma. *Cochrane Database Syst Rev* [elektronički časopis na internetu] 2009; [15 ekrana/stranica] Dostupno na URL adresi <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clsysrev/articles/CD006480/frame.html>. Datum pristupa informaciji 27. lipnja 2011.
29. Njå F, Røksund OD, Svidal B, Nystad W, Carlsen KH. Asthma and allergy among schoolchildren in a mountainous, dry, non-polluted area in Norway. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11: 40-8.
30. Martinez FD. CD14, endotoxin, and asthma risk: actions and interactions. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 221-5.
31. von Mutius E, Vercelli D. Farm living: effects on childhood asthma and allergy. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 861-8.
32. Metsios GS, Flouris AD, Koutedakis Y. Passive smoking, asthma and allergy in children. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2009; 8: 348-52.
33. Gangl K, Reiningger R, Bernhard D i sur. Cigarette smoke facilitates allergen penetration across respiratory epithelium. *Allergy* 2009; 64: 398-405.
34. Rusznak C, Sapsford RJ, Devalia JL i sur. Interaction of cigarette smoke and house dust mite allergens on inflammatory mediator release from primary cultures of human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20: 1238-50.
35. Thatcher TH, Benson RP, Phipps RP, Sime PJ. High-dose but not low-dose mainstream cigarette smoke suppresses allergic airway inflammation by inhibiting T cell function. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008; 295: 412-21.
36. Van Hove CL, Moerloose K, Maes T, Joos GF, Tournoy KG. Cigarette smoke enhances Th-2 driven airway inflammation and delays inhalational tolerance. *Respir Res* [elektronički časopis na internetu] 2008; [8 ekrana/stranica] Dostupno na URL adresi <http://respiratory-research.com/content/9/42>. Datum pristupa informaciji 12. veljače 2011.
37. Patel MM, Miller RL. Air pollution and childhood asthma: recent advances and future directions. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21: 235-42.
38. Sly PD, Boner AL, Björkstén B i sur. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. *Lancet* 2008; 372: 1100-6.
39. Prescott SL. The development of respiratory inflammation in children. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7: 89-96.
40. Sears MR, Greene JM, Willan AR i sur. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003; 349: 1414-22.
41. Bisgaard H, Bonnelykke K. Long-term studies of the natural history of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 187-97.
42. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Waterhouse L, Arshad SH. Factors influencing symptom expression in children with bronchial hyperresponsiveness at 10 years of age. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 311-6.
43. Agrawal DK, Shao Z. Pathogenesis of allergic airway inflammation. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010; 10: 39-48.
44. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125 (Supl. 2): 73-80.

45. Ivković-Jureković I. Astma - epidemiologija, čimbenici rizika i patofiziologija. *Paediatrica Croat* 2006; 50: 1-16.
46. Lambrecht B, Hammad H. The role of dendritic and epithelial cells as master regulators of allergic airway inflammation. *Lancet* 2010; 376: 835-43.
47. Tschernig T, Debertin AS, Paulsen F, Kleemann WJ, Pabst R. Dendritic cells in the mucosa of the human trachea are not regularly found in the first year of life. *Thorax* 2001; 56: 427-31.
48. Bullens DM, Truyen E, Coteur L i sur. IL-17 mRNA in sputum of asthmatic patients: linking T cell driven inflammation and granulocytic influx? *Respir Res* [elektronički časopis na internetu] 2006; [9 ekrana/stranica] Dostupno na URL adresi <http://respiratory-research.com/content/7/1/135>. Datum pristupa informaciji 12. veljače 2011.
49. Soroosh P, Doherty TA. Th9 and allergic disease. *Immunology* 2009; 127: 450-8.
50. Marinić I, Gagro A, Rabatić S. Regulacijski T-limfociti. *Acta Med Croatica* 2006; 60: 447-56.
51. McGuirk P, Higgins SC, Mills KH. The role of regulatory T cells in respiratory infections and allergy and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010; 10: 21-8.
52. Sly PD, Holt PG. Role of innate immunity in the development of allergy and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11: 127-31.
53. Richter D. Postupnik za dijagnozu astme u djece. Zbornik radova VIII simpozija preventivne pedijatrije: Preventivni, dijagnostički i terapijski postupnici u pedijatriji, Skrad 2006, 1-8.
54. Winklerprins V, Walsworth DT, Coffey JC. Clinical Inquiry. How best to diagnose asthma in infants and toddlers? *J Fam Pract* 2011; 60: 152-4.
55. Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske RF Jr i sur. Global Initiative for Asthma. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 1-17.
56. The Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2006. Dostupno na URL adresi [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). Datum pristupa informaciji 1. veljače 2011.
57. Gelfand EW. Pediatric asthma: a different disease. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 278-82.
58. Verona E, Tješić Drinković D. Postupnik za kronično liječenje astme u dječjoj dobi. Zbornik radova VIII simpozija preventivne pedijatrije: Preventivni, dijagnostički i terapijski postupnici u pedijatriji, Skrad 2006, 19-24.
59. Bush A, Menzies-Gow A. Phenotypic differences between pediatric and adult asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 712-9.
60. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 661-75.
61. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH i sur. European Pediatric Asthma Group. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008; 63: 5-34.
62. Diamant Z, Boot JD, Mantzouranis E, Flohr R, Sterk PJ, Gerth van Wijk R. Biomarkers in asthma and allergic rhinitis. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23: 468-81.
63. Gibson PG, Grootendorp DC, Henry RL i sur. Sputum induction in children. *Eur Respir J* 2002; 37 (Supl.): 44-6.
64. Petsky HL, Cates CJ, Li AM, Kynaston JA, Turner C, Chang AB. Tailored interventions based on exhaled nitric oxide versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* [elektronički časopis na internetu] 2009; [14 ekrana/stranica] Dostupno na URL adresi <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006340.pub3>. Datum pristupa informaciji 12. veljače 2011.
65. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ i sur. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax* 2010 (u tisku)
66. Holgate ST, Davies DE, Lackie PM, Wilson SJ, Puddicombe SM, Lordan JL. Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 193-204.
67. Kim HY, DeKruyff RH, Umetsu DT. The many paths to asthma: phenotype shaped by innate and adaptive immunity. *Nat Immunol* 2010; 11: 577-84.
68. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 2008; 372: 1107-19.
69. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB i sur. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 355-60.
70. Farber HJ. Optimizing maintenance therapy in pediatric asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 25-30.
71. Pipet A, Botturi K, Pinot D, Vervloet D, Magnan A. Allergen-specific immunotherapy in allergic rhinitis and asthma. Mechanisms and proof of efficacy. *Respir Med* 2009; 103: 800-12.
72. Koh MS, Irving LB. The natural history of asthma from childhood to adulthood. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 1371-4.
73. Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, Wright AL, Martinez FD. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. *Lancet* 2008; 372: 1058-64.

## S U M M A R Y

### ASTHMA IN CHILDREN

A. GAGRO

*University Department of Pediatrics, Department of Pulmology, Allergology, Immunology  
and Rheumatology, Zagreb Children's Hospital, Sestre milosrdnice University Hospital Center,  
Zagreb, Croatia*

Asthma is the most common chronic disease in childhood characterized by chronic bronchial inflammation of variable intensity accompanied by spontaneous or drug reversible airflow obstruction. The onset of asthma, clinical presentation and response to therapy are influenced by numerous genetic and environmental factors. Asthma in childhood is characterized by its heterogeneity in terms of possible etiology, degree of inflammation and airway obstruction, lung function as well as the natural course of disease that may persist and continue to adulthood. Protective factors linked to early life experiences have also been delineated which may impact the development of asthma. Pathophysiological mechanisms of allergic reaction as an excessive inflammation driven by T-helper-2 (Th2) immunity, offer poor understanding of the heterogeneity of clinical disease. A recently introduced approach defines asthma as a syndrome that comprises of several subtypes or endotypes based on entirely novel pathways to disease. Timely diagnosis and adequate treatment are necessary to prevent irreversible airway remodeling and consequent decrease in pulmonary function.

*Key words:* child, asthma

## RINITIS U ODRASLIH

LIVIJE KALOGJERA

*Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“,  
Zagreb, Hrvatska*

Rinitis je upala nosne sluznice različite etiologije, uključujući infekciju, alergiju ili hiperreaktivni odgovor na raznovrsne podražaje iz okoline. Praćen je simptomima opstrukcije, hipersekrecije, kihanja ili svrbeža nosa. Klasifikacije rinitisa se oslanjaju na etiologiju i težinu simptoma. Iako je s epidemiološkog gledišta najčešći virusni rinitis u sklopu obične prehlade, javnozdravstveno se značenje prvenstveno fokusira na kronični rinitis, alergijski i nealergijski. Alergijski rinitis se etiološki dijeli na sezonski i perenijalni, a prema trajanju simptoma na intermitentni i perzistentni (do 4 tjedna ili do 4 dana u tjednu, odnosno dulje od 4 tjedna ili više od 4 tjedana). Nazalni simptomi kod nealergijskog hiperreaktivnog rinitisa mogu biti izazvani samo kratkotrajno, nosnom iritacijom samo u trenucima ekspozicije okidaču refleksnog odgovora. Zbog odsutnosti značajnijih razina upalnih elemenata u nosnoj sluznici, u nekim oblicima nealergijskog neinfektivnog rinitisa, takav se odgovor nosne sluznice na iritanse svrstava u kronične rinopatije, koji se u posljednje vrijeme definira najčešće kao idiopatska rinopatija. U takvim rinitisima ključna je uloga proteina koji reguliraju ionske kanale u nosnoj sluznici, te neuralnih refleksa, koji dovode do kongestije, hipersekrecije ili kihanja. Terapija kroničnih rinitisa, alergijskih i nealergijskih, temelji se na izbjegavanju alergena, odnosno okidača te na primjeni toaleta nosnih šupljina, antihistaminika, topikalnih kortikosteroida, antikolinergika i imunoterapije.

**Ključne riječi:** alergijski rinitis, perenijalni rinitis, sezonski rinitis, rinitis odraslih

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Livije Kalogjera, dr. med.  
Klinika za ORL i kirurgiju glave i vrata  
Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“  
Vinogradska 29  
10000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: kalogjera@sfgz.hr

### UVOD

Pod pojmom rinitis u prvom se redu misli na upalu nosne sluznice izazvanu različitim etiološkim faktorima, a praćenu bar nekim od ovih simptoma: opstrukcija, hipersekrecija, kihanje ili svrbež nosa u određenom trajanju i intenzitetom težine tih simptoma, pri čemu se klasifikacije oslanjaju na etiologiju i težinu simptoma, a rjeđe na fenotipove ovisno o dominantnom simptomu, ili okidaču. Za razliku od alergijskog rinitisa, gdje se simptomi značajnog intenziteta odvijaju u neliječenih bolesnika u trajanju od više tjedana, rinitički simptomi kod nealergijskog hiperreaktivnog rinitisa (neinfektivnog nealergijskog rinitisa – NINAR) mogu biti izazvani samo kratkotrajno, nosnom iritacijom (iritativni rinitis – *irritant rhinitis*), i to samo u trenucima ekspozicije okidaču refleksnog odgovora, ili još neko vrijeme nakon ekspozicije. Takav rinitis ne mora imati izraženu upalnu komponentu usprkos snažnoj kongestiji i hipersekreciji, te je stoga ranije nazivan vazomotornom, a u posljednjim decenijama i idi-

opatskom rinopatijom. Iritantni rinitis može imati veći utjecaj na kvalitetu života od alergijskog, ako je bolesnik profesionalno ili iz drugih razloga, trajno izložen iritansu. Nazalni regulacijski i protektivni refleksi mogu reproducirati navedene simptome samo stimulacijom primarnog senzornog cilijuma ili peptida koji reguliraju membranske ionske kanale. Okidač tog odgovora može u osjetljivog pojedinca biti kontakt s iritansom ili promjena temperature. Zahvaljujući kolinergičkim, ali i drugim refleksima, doći će do kongestije, hipersekrecije, a katkada i kihanja. Zbog odsutnosti značajnijih upalnih elemenata (medijatora, stanica), u novijim podjelama bolesti nosa, takav se odgovor nosne sluznice na iritanse svrstava u kronične rinopatije. Ipak, važno je naglasiti da se može raditi o kratkotrajnim epizodama simptoma samo u povremenim ekspozicijama koje bi po svim kriterijima prema trajanju simptoma odgovarale akutnom odgovoru. Bez obzira što se simptomi javljaju intermitentno, oni mogu biti vrlo intenzivni i predstavljati znatnu smetnju i, kao što je već rečeno, bitno ugrožavati kvalitetu života,



pogotovo kada se radi o profesionalnoj ekspoziciji. Iako je najuobičajeniji i s epidemiološkog gledišta najčešći virusni rinitis u sklopu obične prehlade, javnozdravstveno se značenje u prvom redu fokusira na kronične upale nosne sluznice, od kojih je u zemljama zapadne civilizacije najčešći alergijski rinitis (1,2). Značajnost komorbiditeta bolesti gornjih i donjih dišnih putova dodatan je razlog interesa za alergijski i nealergijski rinitis (3). I dalje postoje dileme u pogledu hipoteze o povoljnom učinku liječenja rinitisa i rinosinuitisa na težinu astme, bez obzira na podastarte epidemiološke dokaze (4). Oni se prvenstveno temelje na podacima koji pokazuju da adekvatno liječenje gornjih dišnih putova smanjuje učestalost težih egzacerbacija astme, hospitalizaciju i potrošnju lijekova za liječenje donjih dišnih putova (5).

Značenje rinitisa, alergijskog i nealergijskog hiperreaktivnog je u značajnom komorbiditetu s astmom, neovisno o tome postoji li uzročno-posljedična veza (6). Ne manje značajan komorbiditet alergijskog rinitisa je rinosinuitis, neovisno o tome je li rinosinuitis posljedica opstrukcije sinusnih ušća te redukcije ventilacije i drenaže upalnim procesom u nosnim šupljinama, ili se alergijska upala odvija u sinusnim šupljinama (7).

## ALERGIJSKI RINITIS

Alergijski rinitis je najčešća kronična bolest dišnih putova. Prevalencija alergijskog rinitisa češća je nego nealergijskog hiperreaktivnog rinitisa, te se u razvijenim europskim zemljama kreće od 10% pa do preko 30% (1,2). Za dijagnozu bolesti potrebno je imati klinički prisutan odgovor nosne sluznice manifestnim nosnim simptomima prilikom ekspozicije relevantnom alergenu uz dokaz da je odgovor posredovan kontaktom alergena i specifičnog IgE u domaćina.

U atopičnog bolesnika visoke su razine ukupnog imunoglobulina E (IgE), kao i specifični IgE na više alergena, dok se znatno rjeđe detektira povišena razina samo na jedan alergen, ako se određuju razine specifičnog IgE na sve relevantne alergene u kutanom testu, što u nas nije uobičajeno. Dio tih bolesnika je bez simptoma i pri ekspoziciji alergenu, usprkos dokazima prisutnosti specifičnog IgE u serumu i pozitivnog kožnog testa. Takav „lažno pozitivan“ test, u većine bolesnika dat će tijekom više godina i kliničke simptome u kontaktu s alergenom, ali do pojave simptoma, pozitivnost testa je irelevantna. S druge strane, treba imati na umu da se alergija u

dijelu bolesnika s jasnim rinitičkim simptomima pri ekspoziciji inhaliranom alergenu ne može dokazati ni prisutnošću povišenog specifičnog IgE u serumu, niti karakterističnim odgovorom na alergen u kožnom testu („lažno negativan“ test) (8). Fenomen lokalizirane IgE posredovane reakcije pri kontaktu nosne sluznice s inhaliranim alergenom naziva se entopija (9). Novija istraživanja ipak govore u prilog hipotezi da je entopija rana faza reakcije, koja će tijekom više godina ipak dovesti do pozitivne reakcije u kožnom testu i dokazivih razina specifičnog IgE na alergen koji izaziva simptome (10,11).

Etiološka podjela alergijskog rinitisa, tj. ovisno o alergenima koji izazivaju simptome, je ona koja alergijski rinitis dijeli na sezonski i trajni (perenijalni). Dakako, moguća je i kombinacija obih oblika, s različitim intenzitetom rinitičkih simptoma ovisno o ekspoziciji polenima ili perenijalnim alergenima. Dokument ARIA je zamijenio tu podjelu na klasifikaciju temeljenu na trajanju simptoma, i to na intermitentni (koji je uglavnom sezonski) i perzistentni. Intermitentni je onaj kod kojeg se simptomi pojavljuju rjeđe od 4 dana u tjednu i manje od 4 tjedna godišnje, a perzistentni koji traje više od 4 dana u tjednu ili više od 4 tjedna (6). Težina percepcije bolesti stavljena je u središte terapijskog koncepta i temelji se na utjecaju na kvalitetu života, jer se blaži oblici od teških razlikuju po tome da li uvjetuju smetnje spavanja, smetnje u dnevnim aktivnostima te smetnje u školi ili na poslu (2). U mediteranskim i južnim kontinentalnim zemljama, s obzirom na duljinu i učestalost cvata pojedinih peluda, bolesnici sa sezonskim rinitisom imaju često perzistentni oblik. Između intermitentnog i perzistentnog alergijskog rinitisa dokazana je različita učestalost pojedinih simptoma, kliničke slike i odgovora na terapiju.

Mehanizam nastanka bolesti je isti, ali je zbog različitog stupnja i trajanja izloženosti alergenu, te individualnom stupnju nespecifične hiperreaktivnosti, klinička slika između bolesnika s pojedinim tipovima alergijskog rinitisa različita (12). U tipičnom slučaju, na kontakt s alergenom u prethodno senzibiliziranog bolesnika aktivira se upalna reakcija orkestrirana Th-2 profilom citokina, s oslobađanjem mastocitnih medijatora iz granula i novosintetiziranih membranskih medijatora u ranoj fazi, te infiltracijom i aktivacijom eozinofila u kasnoj fazi. Mastociti u granulima citoplazme sadrže brojne upalne medijatore, od kojih je u najvećoj koncentraciji histamin, koji se, vezujući se za H1, ali i za druge histaminske receptore, smatra odgovornim za kliničku sliku u minutama koje slijede nakon kontakta s alergenom. Uz to se aktiviraju i membranski medijatori, prostaglandini i leukotrieni. Aktivacija mastocitnog sustava i oslobađanje medijatora u roku

od nekoliko sekundi (rana faza alergijske reakcije) nakon kontakta s alergenom dovode do pokretanja refleksnih mehanizama, što dovodi do kihanja, zbog vazodilatacije sinusnog sustava u nosnim školjkama dolazi do kongestije, a zbog povećanja propusnosti kapilara do transudacije. Kolinergički refleksni mehanizmi uz promjene na vaskularnom sustavu dovode i do hipersekrecije vrčastih stanica i submukoznih žlijezda. Više sati (kasna faza alergijske reakcije) nakon kontakta s alergenom dolazi do aktivacije eozinofila, koji se nakupljaju u nosnoj sluznici i svojim citotoksičnim proteinima oštećuju respiratorni epitel zbog čega se smatraju odgovornima i za nespecifičnu hiperreaktivnost. Intenzitet simptoma koji se temelji na ranoj ili kasnoj fazi alergijske reakcije razlikuje se između pojedinih bolesnika, iako je vjerojatno simptomatologija rane faze (kihanje, svrbež i rinoreja) izraženija u sezonskom i intermitentnom nego u perenijalnom i perzistentnom rinitisu, gdje dominira opstrukcija, a simptomi rane faze javljaju se uglavnom pri ekspoziciji visokim koncentracijama alergena (13). Nespecifična nosna hiperreaktivnost javlja se u bolesnika s alergijskim rinitisom, jače je izražena vremenski blizu izloženosti alergenu, ali se može javljati i izvan ekspozicije, pa se katkada u anamnezi bolesnika s alergijskim rinitisom nespecifični podražaji, kao što je npr. izloženost duhanskom dimu, navode kao jači okidač simptoma od alergena.

U bolesnika sa sezonskim rinitisom perzistira minimalna upala gotovo cijele godine (*minimal persistent inflammation*) zbog sinteze IL-4 u mastocitima i trajne IgE sinteze i u odsutnosti alergena, tako da je hiperreaktivne simptome moguće izazvati i daleko nakon prestanka kontakta s alergenom (12).

*Dijagnoza.* Anamneza je temelj dijagnoze alergijskog rinitisa, jer pozitivni testovi na alergiju uz odsustvo simptoma u ekspoziciji ne znače alergijski rinitis, a negativne testove uz tipičnu anamnezu simptoma pri ekspoziciji relevantnim alergenima treba se pokušati opovrći dokazivanjem entopije. Kao što je već naglašeno, zbog mogućnosti da je entopija, tj. lokalizirana IgE posredovana alergijska reakcija razlog simptoma, koja se, prema literaturi, pojavljuje i u do 20% bolesnika, temeljita sumnja na dijagnozu alergijskog rinitisa se postavlja na osnovi anamneze, od obiteljske do simptoma vezanih za ekspoziciju. Dijagnostički postupci pri sumnji na alergijski rinitis obuhvaćaju kožne alergološke testove (*prick test*) na inhalacijske alergene, određivanjem ukupne razine IgE, koje služi utvrđivanju radi li se o atopijskoj bolesti, te specifičnog IgE na relevantni alergen. Niske razine ukupnog IgE ne isključuju alergijski rinitis, jer je stvarni dokaz atopijskog mehanizma bolesti povišena razina specifičnog IgE (14-16). Citološki

bris na eozinofile je dijagnostički postupak koji ne dokazuje alergijski proces, ali ukazuje na tip upale nosne sluznice. Više od 15% eozinofila smatra se značajnim za pretragu, a uz alergijski rinitis često se nalazi u bolesnika s nealergijskim rinitisom s eozinofilijom (NARES) i nosnom polipozom.

U bolesnika sa sumnjom na entopiju dijagnoza se može postaviti na temelju specifičnog (nosnog) provokacijskog testa (aplikacija alergena na nosnu sluznicu), pri čemu se smatra pozitivnim ako dolazi do kihanja, porasta nosnog otpora ili hipersekrecije. Druga je mogućnost dokazivanje specifičnih IgE antitijela u nosnom lavatu ili imunohistokemijski u bioptatu (16). Povišene razine triptaze (biljeg mastocita) također su karakteristične za alergijski rinitis, ali ne i dokaz. Postoji niz dijagnostičkih metoda *in vitro* koje povećavaju osjetljivost ukupne dijagnostičke obrade (17).

*Liječenje.* U postavljanju terapijskih smjernica cilj je dokazati da je primijenjena terapija učinkovita od placeba u dvostruko slijepom kliničkom pokusu, koji je adekvatno planiran i izveden (2,6). Osnovni terapijski postupak u bolesnika s alergijskim rinitisom jest izbjegavanje alergena za što ne postoje čvrsti dokazi u takvim studijama, ali klinička iskustva opravdavaju ulaganje energije i sredstava. Postoje simptomi usprkos izbjegavanju alergena, primjenjuju se peroralni nesedirajući antihistaminici, topikalni antihistaminici, topikalni kromoni i topikalni nazalni kortikosteroidi. Postoje dokazi o učinkovitosti antileukotriena u sezonskom alergijskom rinitisu. Učinkovitost nazalnih kortikosteroida značajno je veća nego antihistaminika, kromona i antileukotriena. Učinkovitost kortikosteroida na opstrukciju signifikantno je veća nego u drugih navedenih lijekova, što je posebno važna terapijska karakteristika. Moguće je kombinirati antihistaminik s topikalnim kortikosteroidom, što se preporučuje u bolesnika u kojeg perzistiraju svrbež i kihanje i uz terapiju topikalnim kortikosteroidom. U slučaju perzistiranja očnih simptoma dolazi u obzir i primjena okularnih kromona. Ako usprkos kombiniranoj terapiji, opstrukcija perzistira, primjenjuju se u sezonskom obliku topički (nekoliko dana) ili oralni dekongestivi, ali i kratkotrajno oralni kortikosteroidi. U slučaju perzistentnog rinitisa za trajnu, na medikamentnu terapiju rezistentnu opstrukciju, dolazi u obzir i eventualno kirurško liječenje (mukotomija donjih školjki), a za oblik u kojem perzistira rinoreja preporučuje se nazalni antikolinergik ipratropijev bromid. U slučaju alergije na alergene za koje je dostupna, postoje visoke razine dokaza za primjenu supkutane i sublingvalne imunoterapije. Dekongestivne kapi u nos čije se djelovanje temelji na indirektnoj ili direktnoj alfa adrenergičkoj stimu-

laciji treba izbjegavati, pa ih se rijetko preporučuje, i to kratko na početku bolesti, kada je potrebno uspostaviti prohodnost koja omogućuje aplikaciju topičkih lijekova.

Peroralni nesedirajući antihistaminici imaju veću učinkovitost na svrbež, kihanje i hipersekreciju nego na opstrukciju, iako za sve novije antihistaminike (feksofenadin, desloratadin, levocetirizin) postoji najviša razina dokaza (randomizirana dvostruko slijepa placebo kontrolirana studija) o učinkovitosti i na opstrukciju. Razina popratnih pojava tih lijekova je niska, pa se čini da popratnim pojavama ne ugrožavaju kvalitetu života više od placebo, uključujući interakciju s lijekovima, alkoholom, te su bez značajnog utjecaja na usporavanje refleksa, npr. u vožnji automobilom.

Topikalni kortikosteroidi novije generacije, raspoloživi na tržištu, su vodene otopine koje se odlikuju minimalnim lokalnim popratnim pojavama i u dužjoj aplikaciji, te odsustvom sustavnih nuspojava, čak i u dugotrajnoj aplikaciji, ako se govori o terapiji alergijskog rinitisa. Stoga nema razloga za steroidofobiju kada se govori o terapiji perzistentnog alergijskog rinitisa topičkim steroidima. Djelovanje topičkih steroida na nosne simptome nastupa nakon nekoliko dana liječenja, njihov je učinak najizraženiji na nosnu opstrukciju, u čemu nadvisuju i učinkovite antihistaminike. Terapiju treba provoditi prolongirano, u perzistentnom obliku gotovo neprekidno, iako su prekidi mogući u asimptomatičnom razdoblju, tj. kada je ekspozicija alergenima najniža.

## NEALERGIJSKI RINITIS

Nosna hiperreaktivnost podrazumijeva neadekvatan, pojačani odgovor na egzogeni podražaj. Nespecifični hiperreaktivni odgovor uključuje aktivaciju mehanizama sličnih onima u alergijskoj reakciji nosne sluznice, koji, međutim, nisu IgE posredovani, već ih pokreće kontakt nosne sluznice s hladnim zrakom, iritansima, promjenama vlažnosti i temperature, kemikalijama, ali se javlja i u emocionalnim, hormonskim (rinitis trudnica) promjenama ili nakon podražaja iritansima u hrani (gustatorni rinitis). Iako se često naglašava da je za nespecifičnu hiperreaktivnost najčešće odgovorna upala nosne sluznice (alergijska ili infektivna), jasno je da je samo u dijelu hiperreaktivnih bolesnika s nealergijskim rinitisom prisutna značajnija upala s celularnim odgovorom (18). Kolinergički odgovor može biti pojačan endogeno i egzogeno, a sve je jasnija

i uloga proteina koji reguliraju propusnost ionskih kanala (*transitional receptor potential proteins* - TRP) (19).

Pod terminom idiopatski rinitis, uglavnom smatramo onaj koji se ranije zvao vazomotorni rinitis ili rinopatija, a bolje bi ga bilo zvati neinfektivni nealergijski rinitis ili nealergijska hiperreaktivna rinopatija. Termin idiopatski rinitis koji datira iz sredine devedesetih godina pojavio se u modificiranoj verziji, kao idiopatska rinopatija, respektirajući odsustvo upale u nekim oblicima nealergijskog hiperreaktivnog rinitisa. Po definiciji, nealergijski rinitis trebao bi u prethodnim testovima isključiti alergijski rinitis. U toj skupini, kao što smo govorili o hiperreaktivnosti već rekli, ima više oblika, vezano uz vodeći upalni medijator ili okidač. Vjerojatno se u bolesnika s nealergijskim hiperreaktivnim rinitisom pojavljuje više onih s entopijskim alergijskim rinitisom, jer je specifična nazalna provokacija test koji se relativno rijetko izvodi, već se zaključuje o alergiji na temelju karakterističnih simptoma u ekspoziciji, ili se alergijska etiologija odbacuje. Postoji prijedpor koliko je važno da se za dijagnozu isključi alergijski rinitis lokalnim provokacijskim testovima. Prema reviziji dokumenta ARIA (2), lokalni provokacijski test i dokazivanje lokalne sinteze IgE, nisu standardni postupci. S obzirom na rečeno, to znači da lokalni alergijski rinitis i dalje ostaje nealergijski rinitis, barem prema dokumentu ARIA.

Da bismo pojednostavnili ovako složen sustav interferencije različitih okidača hiperreaktivnog rinitisa u nealergijskom rinitisu (pa i u alergijskom), važno je napomenuti da se klinička slika bolesti, subjektivne smetnje i lokalni nalaz između većine oblika razlikuju relativno malo i da je interferencija između tih skupina česta. Ako pokušamo nealergijski neinfektivni rinitis podijeliti s morfološkom gledišta, važno je razlikovati dva osnovna oblika - 1. onaj s celularnim odgovorom (uglavnom eozinofilija u citološkom brisu ili biopsiji) u koji spadaju i NARES i nosna polipoza, u kojem glavna bolesnika na kraju pokaže aspirinsku intoleranciju, a vjerojatno i oni s entopijskim rinitisom (20); te 2. te one s malo izraženim celularnim odgovorom ili bez celularnog odgovora, a to su oni u koje spada većina ostalih fenotipova, od kojih je najčešći idiopatski rinitis ili rinopatija (ranije vazomotorni), gdje je dominantni etiološki faktor neadekvatna funkcija autonomnog živčanog sustava nosne sluznice, koja dovodi do hiperreaktivnosti s najčešće kolinergičkim, ali i drugim oblicima aktivacije neuralnih refleksa, pokrenuto aktivacijom TRP proteina (19) koji su glavni čimbenik lokalne termoregulacije, homeostaze u odnosu na ekstracelularnu osmolarnost i pH (toplo, hladno, vruće, hipertonič-

na ili hipotonična tekućina, refluks želučanog soka u epifarinks), a očituje se u kliničkoj slici nosnom opstrukcijom (kongestija i sekret u nosnom kavumu, ev. nosna polipoza), hipersekrecijom – rinoreja ili, rjeđe, postnazalni drip, te rijetko isključivo kihanjem. Ostali simptomi koji se susreću su postnazalna sekrecija (češće u rinosinuitisu nego rinitisu), svrbež nosa (češće u alergijskom rinitisu), smetnje njuha, do anosmije (češće u oblicima s celularnim odgovorom i u rinosinuitisu, najčešće u polipozi), te glavobolja (češće u rinosinuitisu). Iako se u udžbenicima najčešće navodi karakteristična lividna boja sluznice i edem nosnih školjki, koja je pokrivena sluzavim ili vodenastim sekretom, često se vidi i drugačiji nalaz, npr. edematozna i crvena sluznica, gušći bjelkasti ili pjenušav sekret, a često i suha vulnerabilna sluznica, iako je hiperplazija prisutna. Važno je naglasiti da su klinička slika i rinoskopski nalaz u neinfektivnom nealergijskom, odnosno idiopatskom rinitisu vrlo slični ili identični onom u perenijalnom obliku alergijskog rinitisa, te da u oba može postojati nosna eozinofilija i polipoza. Čitav niz ostalih podvrsta nealergijskog neinfektivnog rinitisa razlikuje se od idiopatskog po tome što je poznat vodeći razlog, tj. okidač, nastanka rinitisa, a u kliničkoj slici dominira opstrukcija ili hipersekrecija (ili oboje). Pri tome valja naglasiti da nije potpuno jasan patogenetski mehanizam, npr. što razlikuje rinitis izazvan hladnim zrakom od gustatornog rinitisa ili rinitisa izazvanog hipertoničnom otopinom u nosu. U nekim od tih oblika može postojati oblik s celularnim odgovorom (npr. u profesionalnom, a katkad i u onom uvjetovanom promjenama temperature, vlažnosti ili ekspoziciji iritansima). Većina medikamentnih rinitisa uvjetovana je abuzom dekongestivnih kapi i u pozadini ima nosnu hiperreaktivnost, najčešće alergijski rinitis. Većina antihipertenziva ima kao nuspojavu nosnu kongestiju s obzirom da djeluju i na kolinergički sustav inervacije nosne sluznice. S obzirom da hipertoničari trebaju uzimati preporučenu terapiju, potrebno je u konzultaciji s kardiologom odrediti najprikladniji lijek. Oralni kontraceptivi djeluju na nosnu kongestiju slično kao i u hormonalnom obliku kroničnog rinitisa koji se javlja premenstrualno ili u trudnoći. U tim oblicima potrebno je bolesnicima objasniti karakter bolesti i u pogledu terapije preporučiti konzultaciju s ginekologom. Rinitis uvjetovan promjenama temperature, vlažnosti, iritansima, kao i profesionalni rinitis treba liječiti izbjegavanjem štetnih djelovanja, a u slučaju nemogućnosti treba primijeniti terapiju ovisno o vodećem simptomu.

**Dijagnoza.** Ako su pozitivni simptomi nosne hiperreaktivnosti, potrebno je učiniti alergološku obradu kako je objašnjeno u dijagnostici alergijskog rinitisa (sve do specifične nazalne provokacije), a

ako su svi nalazi negativni, može se dokazivati da postoji nespecifična hiperreaktivnost primjenom medijatora ili ambijentalnih okidača. Nespecifična nazalna provokacija (histaminom, metakolinom, inhalacijom destilirane vode, hladnim zrakom) dokazat će hiperreaktivnost samo ako izazove sličan podražaj kakav izaziva simptome (21). Pri provokaciji se može uzeti nosni lavat koji se analizira na IgE, eozinofilni kationični protein (ECP) – biljeg eozinofila, triptazu (marker mastocita), kako bi se dokučio patogenetski mehanizam i pomoglo u izboru terapije.

**Terapija.** Za liječenje kroničnih neinfektivnih rinitisa postoje dogovoreni terapijski principi, čiji je temelj postupnost, kao i u smjericama ARIA za alergijski rinitis, a to su: 1. uklanjanje etiološkog, odnosno predisponirajućeg faktora, tj. izbjegavanje okidača; 2. medikamentna terapija usmjerena na vodeći simptom i rezultate rinološke obrade; 3. kirurška korekcija anatomskih deformacija i anomalija.

Bolesnicima se ovisno o tipu rinitisa preporučuje izbjegavanje faktora koji dovode do opstrukcije ili hipersekrecije, svakako prestanak pušenja, uzimanje dekongestiva ili lijekova koji dovode do simptoma, jako začinjene hrane i gaziranih pića, dugotrajniju primjenu eteričnih ulja itd. U to ulazi i promjena radnog mjesta ili atmosfere u kojoj je čovjek izložen iritansu, hladnoći i sl.

Konzervativna terapija je usmjerena na rješavanje vodećih nosnih simptoma. Ako je vodeći simptom začepjenost nosa, preporučuje se primjena topičkih kortikosteroida s niskom razinom sistemne resorpcije, te kratkotrajna primjena oralnih dekongestiva (ako ne postoji hipertenzija ili neka druga kontraindikacija). U slučaju vodenaste rinoreje, preporučuje se primjena topičkog antikolinergika (ipratropijev bromid). Ako usprkos navedenoj terapiji bolesnik navodi kihanje i svrbež nosa (usprkos negativnoj alergološkoj obradi), preporučuje se primjena brzo djelujućeg nesedirajućeg peroralnog antihistaminika ili topičkog antihistaminika (levokabastin, azelastin). Bolesnici s izraženim eozinofilnim odgovorom i oni s nosnom polipozom uglavnom imaju dobar odgovor na topičku steroidnu terapiju, te se iznimno, u konzultaciji sa specijalistom može u slučaju slabog odgovora primijeniti i kratkotrajno sustavni kortikosteroid. Bolesnika treba upozoriti na dugotrajnost terapije kroničnog rinitisa, kao i na mogućnost potrebe za kirurškim liječenjem. Postoje dokazi da je učinkovita terapija intranazalnom primjenom kapsaicina, koji bi trebao ispražnjenjem depoa neurokinina i tvari P, smanjiti senzitivnost nosne sluznice na iritanse (22). Kako azelastin, inače i topikalni antihistaminik, smanjuje otpuštanje tvari

P, postoji dokaz o učinkovitosti u terapiji i nealergijskog rinitisa (23).

Prije odluke o kirurškoj terapiji, a svakako prije odluke o opsegu kirurške terapije, korisno je započeti konzervativno liječenje. Time se suprimiraju vodeći simptomi i eliminiraju faktori koji bi pri postavljanju dijagnoze mogli dovesti do indikacije za preopsežan kirurški tretman. Ako je to potrebno, kirurški se rješava značajna septalna deformacija, nosna polipoza, te se u slučaju neučinkovite konzervativne terapije može učiniti mukotomiju donje nosne školjke.

#### LITERATURA

1. Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Bousquet J i sur. State of World Allergy Report 2008: Allergy and Chronic Respiratory Diseases. *WAO J* 2008; Supl:S4: 7-17.
2. Bousquet J, Khaltav N, Cruz AA i sur. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63(Supl 86): 155-60.
3. Pawankar R, Takizawa R. Revisiting the link between allergic rhinitis and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2007; 7: 77-8.
4. Valovirta E, Pawankar R. Survey on the impact of comorbid allergic rhinitis in patients with asthma. *BMC Pulm Med* 2006; 30(supl 1): 3-5.
5. Leynaert B, Neukirch C, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Quality of life in allergic rhinitis and asthma. A population-based study of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1391-96.
6. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltav N. For the Aria Workshop Group, World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(suppl 1): 147-334.
7. Kirtsreesakul V, Naclerio RM. Role of allergy in rhinosinusitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 17-23.
8. Eigenmann PA. Diagnosis of allergy syndromes: do symptoms always mean allergy? *Allergy* 2005; 60(Supl. 79): 6-9.
9. Powe DG, Jagger C, Kleinjan A, Carney AS, Jenkins D, Jones NS. Entopy: localized mucosal allergic disease in the absence of systemic responses for atopy. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1374-79.
10. Rondón C, Romero JJ, López S i sur. Local IgE production and positive nasal provocation test in patients with persistent nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(4): 899-905.
11. Rondón C, Doña I, López S i sur. Seasonal idiopathic rhinitis with local inflammatory response and specific IgE in absence of systemic response. *Allergy* 2008; 63: 1352-8.
12. Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce GP i sur. Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in asymptomatic rhinitic patients with allergy due to mites. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 971-9.
13. Boot JD, Chandoesing P, de Kam ML i sur. Applicability and reproducibility of biomarkers for the evaluation of anti-inflammatory therapy in allergic rhinitis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2008; 18: 433-42.
14. Barbee RA, Lebowitz MD, Thompson HC, Burrows B. Immediate skin test reactivity in a general population sample. *Ann Intern Med* 1976; 84: 129-33.
15. Chinoy B, Yee E, Bahna SL. Skin testing versus radioallergosorbent testing for indoor allergens. *Clin Mol Allergy* 2005; 3: 4-9.
16. EAACI provocation tests with allergens. Melillo G, ed. Report prepared by the EAACI subcommittee on provocation tests. *Allergy* 1997; 52 (supl).
17. Rodríguez-Trabado A, Cámara-Hijón C, Ramos-Cantariño A i sur. Basophil activation test for the in vitro diagnosis of nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. *Allergy Asthma Proc* 2008; 29: 241-9.
18. Angier E, Willington J, Scadding G, Holmes S, Walker S; British Society for Allergy & Clinical Immunology (BSACI) Standards of Care Committee. Management of allergic and non-allergic rhinitis: a primary care summary of the BSACI guideline. *Prim Care Respir J* 2010; 19: 217-22.
19. Baraniuk JN, Merck SJ. New concepts of neural regulation in human nasal mucosa. *Acta Clin Croat* 2009; 48: 65-73.
20. Moneret-Vautrin DA, Hsieh V, Wayoff M, Guyot JL, Mouton C, Maria Y. Non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome a precursor of the triad; nasal polyposis, intrinsic asthma and intolerance to aspirin. *Ann Allergy* 1990; 64: 513-8.
21. Braat JP; Mulder PG, van Wijk RG, Rijntjes E. Intranasal CDA is superior to histamine challenge in determining the presence and degree of nasal hyperreactivity in NANIPER. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1748-55.
22. Van Rijswijk JB, Boeke EL, Keizer JM, Mulder PG, Blom HM, Fokkens WJ. Intranasal capsaicin reduces nasal hyperreactivity in idiopathic rhinitis: a double-blind randomized application regimen study. *Allergy* 2003; 58: 754-61.
23. Gehanno P, Deschamps E, Garay E, Baehre M, Garay RP. Vasomotor rhinitis: clinical efficacy of azelastine nasal spray in comparison with placebo. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2001; 63: 76-81.

## S U M M A R Y

### RHINITIS IN ADULTS

L. KALOGJERA

*University Department of ENT, Head and Neck Surgery, Sestre milosrdnice University Hospital Center,  
Zagreb, Croatia*

Rhinitis is a very common disorder caused by inflammation or irritation of nasal mucosa. Dominant symptoms are nasal obstruction; however, in some patients, runny nose, excessive sneezing or nasal itch may be the most bothersome symptoms. The most common causes of nasal inflammation are viral infections and allergic response to airborne allergens. Response to irritants may cause similar symptoms, although signs of inflammation may not always be present. Viral rhinitis is lasting up to 10 days and it is part of the common cold syndrome. In short-lived rhinitis, lasting for 7 to 10 days, sometimes it is not easy to differentiate between the potential causes of the disorder, if general symptoms of infection like fever and malaise are not present. In long-living rhinitis, it is important to differentiate between infectious, allergic, non-allergic non-infectious rhinitis, and chronic rhinosinusitis. Itch and ocular symptoms are more common in allergic rhinitis, while other symptoms like nasal obstruction, rhinorrhea and sneezing may affect patients with allergic and non-allergic rhinitis. Patients with allergic rhinitis often have symptoms after exposure to irritants, temperature and humidity changes, like patients with non-allergic rhinitis, and such exposure may sometimes cause more severe symptoms than exposure to allergens. Sensitivity to a non-specific trigger is usually called non-specific nasal hyperreactivity. Allergic rhinitis occurs due to immunoglobulin E (IgE) interaction with allergen in contact with nasal mucosa in a sensitized patient. Sensitization to certain airborne allergen, like pollens, dust, molds, animal dander, etc. usually occurs in families with allergy background, which is helpful in making diagnosis in patients who have rhinitis in a certain period of the year, or aggravation of nasal symptoms occurs in the environment typical of certain allergen. The diagnosis is clinically confirmed by proving sensitivity to certain allergen on skin prick test, and by proving specific antibody IgE in patient serum. Allergic rhinitis is categorized according to sensitivity to allergens that occur seasonally, like pollens, or to allergens that are present all year round, like house dust mite, molds and animal dander, into seasonal and perennial allergic rhinitis. Allergy to pollens causes the same mechanism of inflammation in response to allergens, which is the result of allergen binding to specific IgE antibody; however, patients with pollen allergy usually complain more of sneezing and runny nose, whereas patients with allergy to perennial allergens more often complain of obstruction, with the episodes of sneezing and runny nose occurring only when exposed to higher concentrations of allergens (house cleaning, around pets). Treatment includes avoidance of allergens, medical treatment and immunotherapy (allergy vaccines, tablets with allergens). Avoidance of allergens means reduction of environmental allergen load to the respiratory system including workplace, which is not easy to accomplish. Medical treatment is usually necessary to control symptoms, and it includes antihistamines, nasal or in tablets, and nasal glucocorticoids (steroids). Antihistamines should be second generation, which do not cause sedation, and such treatment shows more efficacy on runny nose, sneezing and nasal itch than on nasal stuffiness. Nasal steroids are more potent in improving nasal patency than antihistamines, and are at least as potent in the control of all other nasal and ocular symptoms. Nasal patency may be improved by nasal or oral decongestants, but such treatment should be reduced to as short period as possible, since after several days of using nasal decongestants rebound congestion may occur and patients will need nasal decongestants to improve nasal airways even when allergens are not around anymore.

**Key words:** allergic rhinitis, perennial rhinitis, seasonal rhinitis, rhinitis in adults

## LIJEČENJE ALERGIJSKIH BOLESTI

ELVIRA ČELJUSKA TOŠEV i JASNA LIPOZENČIĆ<sup>1</sup>

*Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ i <sup>1</sup>Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za kožne i spolne bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska*

Liječenje alergijskih bolesti temelji se na direktnom djelovanju na tri glavna ciljna područja: na mastocite, na sprječavanje oslobađanja medijatora i na specifičan imunosni odgovor. Ovdje je bitan i prekid izlaganja uzročnom alergenu. Liječenje se primjenjuje sistemski ili lokalno. Lokalnom se liječenju daje prednost u brojnim alergijskim kožnim bolestima i astmi, kada je takvo liječenje i učinkovito. Potrebno je liječiti i pridružene upalne komponente, posebice kod astme, i to ne samo simptomatskim tvarima. Postoji i protuupalno i simptomatsko liječenje. Kortikosteroidi i antihistaminici su najčešće primjenjivani lijekovi. U pojedinim potpoglavljima navedene su prednosti pojedinih lijekova po organskim sustavima i navedeni njihovi generički nazivi. Bitni u antialergijskom liječenju su stabilizatori mastocita,  $\beta$ -agonisti, antihistaminici, antagonisti leukotriena, antagonisti kinina, imunoterapija i omalizumab (anti-IgE protutijelo).

**Ključne riječi:** antihistaminici, stabilizatori mastocita, anti IgE protutijela

**Adresa za dopisivanje:** Mr. sc. Elvira Čeljuska Tošev, dr. med.  
Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“  
Mirogojska cesta 8  
10000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: eceljuska@bfm.hr

### UVOD

Liječenje alergijskih bolesti nije uvijek jednostavno. Ono ovisi o ciljnom organu i potrebnoj kombinaciji primjene različitih lijekova. Alergijski se simptomi najčešće pojavljuju u okviru atopije, ali i u bolesnika bez atopije ili kao izolirane alergijske reakcije. Alergijske bolesti posljedice su oštećenja zbog nekog od tipova (I-IV po Coombsu i Gellu) imunosnih reakcija (1-4). Reakcije posredovane IgE-protutijelima (tip I po Coombsu i Gellu) pojavljuju se u bolesnika s atopijom (sklonost reagiranju visokim razinama stvaranja IgE-protutijela na alergen), ali i u alergijskih reakcija bez atopije (4). Uz povišenu razinu IgE-protutijela na alergene iz okoliša bitna je klinička slika, npr. alergijske astme, rinokonjunktivitisa ili atopijskog ekcema (5). Nastala eozinofilna upala i oštećenje tkiva pod utjecajem Th-2 limfocita, interleukin-4 (sinteza IgE), IL-5 (proliferacija eozinofila) i IL-6 (aktivacija mastocita) značajke su alergijske reakcije kasnog tipa IV-b po Coombsu i Gellu (4). Liječenje se alergijskih bolesti stoga treba odvijati u sprječavanju pojedinih faza alergijskih bolesti:

1. *prekid kontakta s alergenom* je nužan odmah i trajno, što je u slučaju akutnih anafilaktičnih reakcija i u atopijskih bolesti neophodno (npr. alergen grinje, peludi) (4-7);

2. *protuupalno liječenje* koje koči upalu u alergijskim bolestima. Najčešće se rabe kortikosteroidi, antileukotrieni i imunosupresivi. Kortikosteroidi su najvažniji protuupalni lijekovi. Antagonisti leukotriena koriste se *per os* zajedno s kortikosteroidima (aditivni učinak) u aspirinskoj astmi odraslih, u astmi izazvanoj naporom i astmi udruženoj s alergijskim rinitisom, angioedemom i urtikarijom. Montelukast je registrirani antiastmatik i u nas se primjenjuje u djece i odraslih (4 mg za djecu dobi od 6 mjeseci do 5 godina; 5 mg u dobi od 6 do 14 godina, a 10 mg/dan za odrasle). Zafirlukast i azatioprin se također uspješno primjenjuju u istim indikacijama. U liječenju atopijskih bolesti učinkoviti su imunosupresivi: takrolimus, ciklosporin, azatioprin (4-6);

3. *imunomodulacijsko liječenje* slijedi kad se ne može ukloniti alergen i provodi se specifična imunoterapija (hiposenzibilizacija) i anti-IgE imunoterapija (omalizumab) (4,7). Alergensko cijepjenje (hiposenzibilizacija) provodi se supkutano ili sublingvalno unošenjem rastućih doza alergena postupno (4-7). Ta je terapija korisna u djece u ranoj fazi alergijske bolesti uzrokovane alergenom kućne prašine, čime se i sprječava senzibilizacija i na druge aeroalergene (4). Omalizumab se primjenjuje supkutano kao dopunska terapija u djece od 6 godina s teškom alergijskom astmom jer sprječava vezanje IgE pro-

tutijela na efektorske stanice i time razvoj upalnog odgovora (4,6);

4. *simptomatsko liječenje* se sastoji od primjene  $\beta$ -agonista, antihistaminika nove generacije i antikolinergika (4). Adrenalin se ordinira kao prvi lijek u anafilaksiji. Primjenjuje se preko autoinjektora u sprječavanju recidiva anafilaktične reakcije u atopičara i alergičara na opnokrilce, te hranu primjenom preko autoinjektora (EpiPen®, Fasjekt®, Anahelp®).  $\beta$ -agoniste kratkog i dugog djelovanja rabi se u liječenju astme s pomoću „pumpice“, inhalatora (salbutamol-albuterol je glavni). Lijek se daje prema indikacijama, a može se primijeniti 4 puta po 2-3

potiska/dan. Bronhodilatacijski se učinak postiže već nakon 15-30 minuta i traje oko 3 sata. Salmeterol i formoterol su  $\beta$ -agonisti dugog djelovanja čiji učinak počinje nakon 30 minuta i traje 10-12 sati (4). Antihistaminici (agonisti H1, H2, H3) se primjenjuju u svim akutnim i kroničnim alergijskim stanjima (8). U alergijskim se stanjima rabe blokatori ili antagonisti H1 receptora, jer djeluju antieksudativno, antiedematozno, smanjuju svrbež, važni su kod urtikarije, kroničnog rinitisa, atopijskog dermatitisa alergičnih na grinje, peludi trava. Cetirizin, levocetirizin, loratadin, desloratadin primjenjuju se u djece i odraslih (tablica 1) (4, 8). Ipratropij je antikolinergik za inhalacijsku primjenu i u liječenju astme lijek drugog izbora (4).

Tablica 1.

*Generacije H1 antagonista antihistaminika (8)*

Generacija	Klasa, svojstvo	Primjeri
I. generacija	Etilendiamini, sedirajući	antazolin mepiramin (pirilamin) tripelenamin
	Etanolamini, sedirajući	difenhidramin karbinoksamin doksilamin klemastin dimenhidrinat
	Alkilamini, sedirajući	feniramin klorfeniramin bromfeniramin triprolidin dekslorfeniramin
	Piperazini, sedirajući	ciklizin klorciklizin hidroksizin meklizin
	Piperidini, sedirajući	ciproheptadin azatadin ketotifen
	Fenotijazini, sedirajući	prometazin alimemazin (trimeprazin)
	Triciklici i tetraciklici, sedirajući	ciproheptadin azatadin doksepin
	II. generacija	nesedirajući, selektivniji, potencijalno kardiotoksični i potencijalno sedativni
III. generacija	Nesedirajući, selektivni su, nisu kardiotoksični	Levocetirizin Desloratadin Feksofenadin

Prema svom djelovanju antialergijske lijekove dijele u sljedeće skupine (5):

*Stabilizatori mastocita:*

- kortikosteroidi koji djeluju na sintezu leukotriena
- kromoglikat/nedokromil/ketotifen (sprječavaju protok kalcija potaknut alergenom i sprječavaju degranulaciju).

*Lijekovi koji smanjuju oslobađanje medijatora:*

- beta-agonisti (opuštanje glatkih mišića; određeni protuupalni učinak ima salmeterol)
- antihistaminici: primjenjuju se nesedirajući, nekardiotoksični s produljenim djelovanjem (loratadin, desloratadin, levocetirizin, cetirizin, feksofenadin)
- kortikosteroidi
- antagonisti leukotriena (LTD4: montelukast, zafirlukast – učinkoviti su kod astme, urtikarije i drugo)
- inhibitori 5-lipoksigenaze: zileuton (astma)
- antagonisti kinina: ikatiband (antagonist receptora bradikin B2), WIN64338, FR173657 (oralni aktivni antagonist B2).

*Lijekovi s utjecajem na specifična IgE protutijela:*

- desenzibilizacija (imunoterapija u trajanju od 14 do 18 tjedana) za bolesnike s anafilaksijom, alergične na ubode kukaca, s rinokonjunktivitisom alergične samo na pojedinačne inhalacijske alergene, a ne daju se bolesnicima s polivalentnom senzibilizacijom
- peptidi (IgE *peptide-based vaccines*)
- antiFc $\epsilon$ RI-alfa (eksperimentalno; npr. protein kinase B(alfa))
- omalizumab; antiIgE protutijelo (kod teških oblika alergijskih bolesti).



## HITNI POSTUPAK U ANAFILAKTIČNOJ REAKCIJI

Liječenje alergijskih bolesti započinje prekidom kontakta s alergenom i primjenom lijekova. Klinička slika anafilaktične i anafilaktoidnih reakcija posljedica je masivnog otpuštanja medijatora upale iz mastocita i bazofila s nizom učinaka na srce, krvne žile, respiratorni, gastrointestinalni sustav i kožu (2). Bolesnici razvijaju simptome za 5 do 60 minuta nakon izlaganja antigenu. Liječenje mora biti hitno. Diferencijalno-dijagnostički potrebno je isključiti kardiogeni šok, dijabetičku komu, epilepsiju, cerebrovaskularni inzult i hipoglikemijski šok. Svrha je liječenja: adrenalinom prekinuti stvaranje i otpuštanje medijatora anafilaksije (adrenalin), poništiti učinak već oslobođenih medijatora na pojedinim organima i spriječiti daljnje vezanje još slobodnih medijatora na pojedinim organima. Adrenalin jest obvezni prvi lijek kod anafilaksije ili angioedema, kada je odmah potrebno primijeniti sljedeće postupke (4, 5):

1. *Aplicirati adrenalin* 0,5-1,0 mg 0,1%-tne otopine (0,001-0,002 mg za djecu) polagano iv. ili sk. ili im. (može se ponavljati svakih 15 minuta, dok se bolesnikovo stanje ne popravi);
2. Indiciranje *antihistaminika* (kompetitivni antagonisti H1-receptora), npr. difenhidramin 1-2 mg/kg, 50-100 mg intravenski ili kloropiramin (synopen amp. 2 mL/20 mg, 20-40 mg intravenski ili cimetidin amp. 2 mL/200 mg, 200-400 mg intravenski, ili ranitidin amp. 50 mg, 50-100 mg intravenski svakih 8 sati ili kloropiramin amp. Mogu se primijeniti u anafilaksiji i urtikariji nakon adrenalina;
3. *Primjena kortikosteroida*. U infuziji je najbolje dati hidrosolubilne kortikosteroide, zatim antihistaminike u visokim dozama. Bolesnika je potrebno dobro utopli, a u najtežim slučajevima primijeniti kisik, intubaciju s aspiracijom i eventualno masažu srca; stabiliziraju membranu mastocita i inhibiraju otpuštanje medijatora iz mastocita, blokiraju učinak leukotriena i kemotaktičnih čimbenika i smanjuju propusnost kapilara; metilprednizolon (lioamp. 2 mL/125 mg) 1-2 mg/kg iv. ili hidrokortizon (lioamp. 4 mL/100 mg) 100-250 mg iv., po potrebi ponoviti nakon 6 sati;
4. *Za liječenje bronhospazma* – bronhodilatator teofilin (Aminophyllin amp. 10 mL/250 mg, 2,5% otopina) 5-6 mg/kg u polaganjiv. injekciji ili 0,5 mg/kg u kontinuiranoj infuziji. Salbutamol inhaler doza je lijek za brzo olakšavanje bronhospazma (*reliever*);
5. *Hipovolemiju* korigirati s pomoću primjene infuzije fiziološke otopine (Natrii chloridi infundibile 500 mL, 1 000-2 000 mL (oprez u starijih, srčanih i bubrežnih bolesnika).
6. Adrenergici se primjenjuju u liječenju akutnih

alergijskih reakcija: anafilaksije, angioedema s gušenjem, generaliziranim urtikarijama i u astmatičnom napadaju. Bolesnici liječeni beta-adrenergičnim blokatorima imaju teže kliničke slike alergijskih i anafilaktičnih reakcija zbog sniženja intracelularnog cAMP-a i osjetljivosti na histamine. Treba primijeniti glukagon (Glucagen lio lag 5 mL/1 mg + otapalo), odnosno atropin 1 mg intravenski (Atropini sulfas amp. 1 mL/kg). Potrebno je 24 sata nakon reakcije pratiti bolesnika, razgovarati s njim i upozoriti ga na opasnost od ponovljene alergijske reakcije pri novom kontaktu s antigenom. Salbutamol (albuterol) inhalator je bronhodilatator,  $\beta$ -agonist kratkog djelovanja, za brzo olakšavanje bronhospazma; 100  $\mu$ g po pritisku, 2-4 pritiska ili otopina za raspršivač 5 mg/1 mL koja je neophodna za astmatičare.

## PROTUUPALNO LIJEČENJE ALERGIJSKIH BOLESTI – KORTIKOSTEROIDI

Protuupalno liječenje alergijskih bolesti provodi se najvažnijim lijekovima – kortikosteroidima. U djece protuupalno liječenje provodi se kortikosteroidima, sistemno (parenteralno ili peroralno), rjeđe i rektalno, te lokalno (kapi za oči, sprejevi za nos, aerosolizirane suspenzije ili otopine za inhalaciju iz pumpice ili putem inhalatora, mikronizirani prašak za inhalaciju, kao i lokalni pripravci za kožu (4-6). U odraslih se kortikosteroidi primjenjuju kod akutnih alergijskih bolesti i hitnih alergijskih stanja, a obvezni su imunosupresiv za imunosne bolesti u sustavnoj i lokalnoj primjeni s različitim trajanjem i dozama, ovisno o osnovnoj bolesti. Za inhalacijsku primjenu dva puta dnevno je važan beklometazon budesonid, flutikazon i ciklesonid (20% potentniji od ostalih inhalacijskih kortikosteroida i daje se jednom na dan), koji su slične učinkovitosti (4). U djece uzrokuju supresiju nadbubrežne žlijezde i u kroničnoj terapiji usporavaju rast za 0,5 cm. Ipak, u liječenju astme su neophodni. Za hitna stanja i alergijske bolesti u odraslih se primjenjuju sistemni hidrokortizon i betametazon ampule. Triamcinolon od 1-32 mg/dan, uz postupno snižavanje do doze održavanja od 1-4 mg/dan primjenjuje se u alergijskim bolestima respiratornog trakta. U dermatologiji se najčešće primjenjuje triamcinolon intralezijski. U lokalnoj su primjeni nezaobilazni glukokortikoidi za autoimunosne i alergijske kožne bolesti, a rabe se po jačini djelovanja na kožu (u Europi jačine 1-4; u SAD 1-7 (6).

*Imunomodulatori i imunosupresivni lijekovi* su opisani ne samo u dermatovenerologiji nego kao nužni

terapeutici u svih imunološki uzrokovanih bolesti (6). Oni su brojni u liječenju alergijskih i imunskih bolesti, posebice selektivni imunomodulatori koji reduciraju nuspojave sistemskih glukokortikoida i u primjeni su kao adjuvantni imunomodulatori. Novi imunomodulatori, poput citokina, kao što su interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) i interleukin-2 (IL-2) omogućuju uspješno liječenje (6). U liječenju je potrebno postići sinergistički učinak učinkovitosti s reduciranim nuspojavama. Idealna kombinacija u imunoterapiji jest primjena lijekova s različitim mehanizmima djelovanja i različitim profilom toksičnosti. Kortikosteroidi su najčešće primjenjivani imunosupresivni lijekovi u hitnim upalnim stanjima (metilprednison). Primjenjuju se u dozi 20-500 mg ovisno o imunosnoj bolesti (6).

*Specifična imunoterapija* (hiposenzibilizacija) je uspješna metoda liječenja alergijskih bolesti respiracijskog sustava (alergijski rinitis, posebice astma). Kod preosjetljivosti na otrov insekata i kod atopijskog dermatitisa s ponovljenim injekcijama uz povećanje doze alergena provodi se radi smanjenja težine tipa I reakcije ili njezina uklanjanja (7). Rizik pri izvođenju je mogućnost anafilaktične reakcije i sistemskih reakcija. Sastoji se od faze imunoterapijskog postizanja (*built-up*) i faze održavanja (*maintenance*) što se postiže nakon 4-6 mjeseci kontinuirane primjene. Liječenje obično traje 3-5 godina ovisno o alergenu. Imunoterapija se provodi supkutanim injekcijama, a mogućnosti su i sublingvalna primjena, te oralna i inhalacijska imunoterapija. U provođenju imunoterapije na peludi postoji mogućnost križne reaktivnosti (npr. alergeni stabla i trave s alergenima cijepiva). Oprez pri primjeni aluminijskih precipitiranih alergeni ekstrakata postoji zbog lokalne reakcije, a i aluminijske toksičnosti. Imunoterapija se provodi radi smanjenja simptoma alergijske bolesti, a cilj je potpuno povlačenje simptoma (7).

## OPĆA SVOJSTVA ANTIHISTAMINIKA

*Simptomatsko liječenje* provodi se antihistaminicima koji su antagonisti receptora histamina i utječu na histaminske receptore: H1, H2, H3 i H4. Alergijske bolesti u kojima su oni posebice učinkoviti jesu: urtikarija, anafilaksija i angioedem, alergijski rinitis, alergijski konjunktivitis, mastocitoze, kontaktni alergijski i atopijski dermatitis, reakcije na ubode kukaca, prurititičke dermatoze, dijareja, anafilaktoidne reakcije, mučnine i povraćanja (8-11). Za suzbijanje alergijskih simptoma upotrebljavaju se sistemski sami ili u kombinaciji s kortikosteroidima,

lokalnim dekonjestivima, natrijevim kromoglikatom i antagonistima leukotriena. Kombinacije H1 i H2 antihistaminika dokazale su učinkovitost u liječenju kronične urtikarije.

*Prva generacija H1-antihistaminika* uključuje etilendiamine (antazolin, pirilamin, tripelenamin), etanolamine (difenhidramin, klemastin, karbinoksamin, doksilamin, dimenhidrinat), alkilamine (klorfeniramin, bromfeniramin, triprolidin, deksklorfeniramin), fenotijazine (prometazin), piperazine (ciklizin, klorciklizin, hidroksizin, meklizin), triciklike i tetraciklike (prometazin, alimemazin, ciproheptadin, azatadin, ketotifen, doksepin) i piperidine (ciproheptadin, azatadin, ketotifen).

Druga generacija H1-antihistaminika uključuje cetirizin, astemizol, akrivastin, feksofenadin, mizolastin, heksofenadin, loratadin, terfenadin, a lokalno azelastin, levokabastin i olopatadin. H2-antihistaminici su cimetidin, ranitidin, famotidin, nizatidin i amotidin. U svijetu, osim njih, postoje još i roksatidin i niperotidin.

*Treću generaciju H1-antagonista* čine: Levocetirizin, Desloratadin i Feksofenadin.

Antagonist H1 i H2-receptora sa značajnim antihistaminskim učinkom jest triciklički antidepressiv doksepin.

H1-antihistaminici mogu se unositi lokalno (preko kože, nosa ili očiju) ili sistemski, ovisno o prirodi alergijskoga stanja. Antihistaminici (AH) prve generacije učinkovitiji su u olakšavanju kašlja i prohodnosti dišnih putova pri prehladi od novih nese-dirajućih antihistaminika. Klasični AH prve generacije: klemastin, klorfeniramin, difenhidramin, hidroksizin imaju sedirajuću učinkovitost. U liječenju AD oni su i u prednosti. AH druge generacije: terfenadin, akrivastin, astemizol, cetirizin, loratadin, mizolastin, kao i njihovi derivati, znatno manje sediraju. AH treće generacije: feksofenadin, desloratadin i levocetirizin imaju daljnju prednost, jer nisu kardiotoksični niti sedativnog učinka. Antagonisti H2 receptora i dalje se rabe za gastrointestinalnu problematiku i u liječenju kronične urtikarije.

Prednost novih AH je selektivnost bez interakcije s drugim lijekovima, hranom i pićima, bez interakcije s transportnim crijevnim proteinima, nisu kardiotoksični i bez sedativnog su učinka.

### *Triciklički antidepressivi*

Triciklički antidepressivi vežu se i za H1 i H2-receptore. Doxepin se najčešće rabi u liječenju rezi-

stentnih oblika kronične idiopatske urtikarije (CIU; Chronic Idiopathic Urticaria), fizikalnih urtikarija i svrbeža u sistemnih bolesti. U nekim studijama pokazao je bolji učinak od difenhidramina u liječenju CIU. Nalazi se i u lokalnoj primjeni – u obliku kreme. U studijama o CIU, atopijskog dermatitisa, bolesnika s lihen simpleks kronikus doxepin krema znatno je smanjila svrbež.

## ZAKLJUČAK

Velik broj bolesnika se liječi zbog alergijskih bolesti neadekvatno, upućuje se na testiranja često u fazi aktivne bolesti i kad su pod terapijom, a liječe se kortikosteroidima i antihistaminicima duže razdoblje od potrebnog. Za uspješnu antialergijsku terapiju potrebno je liječenje prema fazama bolesti.

## LITERATURA

1. Lipozenčić J. Anafilaktički šok. U: Lipozenčić J i sur, ur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2008, 168-9.
2. Degoricija V. Hitna stanja. Anafilaktične i anafilaktoidne reakcije. U: Vrhovac B i sur. Farmakoterapijski priručnik. Zagreb: Medicinska naklada, 2007, 32-4.

3. Greaves MW. Urticaria and Angioedema. Anaphylaxis U: Fritsch P, Burgdorf W, ur. EDF White Book, 2. izd. ABW Wissenschaft Verlag, 2005, 71-4.

4. Richter D. Liječenje alergijskih bolesti u djece. U: Lipozenčić J i sur. Alergijske i imunosne bolesti. Zagreb: Medicinska naklada, 2010, 503-10.

5. Lipozenčić J. Liječenje alergijskih i imunosnih bolesti odraslih. U: Lipozenčić J i sur. Alergijske i imunosne bolesti", Zagreb: Medicinska naklada, 2010, 499-501.

6. Lipozenčić J, Turčić P. Imunomodulatori i imunosupresivni lijekovi u dermatovenerologiji. U: Lipozenčić J i sur. Alergijske i imunosne bolesti, Zagreb: Medicinska naklada, 2010, 525-40.

7. Lugović Mihić L. Specifična imunoterapija (Hipoenzibilizacija). U: Lipozenčić J i sur. Alergijske i imunosne bolesti. Zagreb: Medicinska naklada, 2010, 511-18.

8. Lipozenčić J. Antihistaminici. U: Lipozenčić J i sur. Alergijske i imunosne bolesti. Zagreb: Medicinska naklada, 2010, 519-24.

9. Baena-Cagnani CE i sur. Desloratadine in concurrent seasonal allergic rhinitis and asthma. Allergy 2001; 56: 1002-14.

10. Sheikh A, ten Broek V, Brown SGA, Simons FER. H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis. Cochrane systemic review. Allergy 2007; 62: 830-7.

11. Black AK, Greaves MW. Antihistamines in urticaria and angioedema. U: Simons FER, ur. Histamine and H1 – Antihistamines in Allergic Diseases. 2. izdanje. New York: Marcell Dekker, 2002, 249.

## SUMMARY

### MANAGEMENT OF ALLERGIC DISEASES

E. ČELJUSKA TOŠEV and J. LIPOZENČIĆ<sup>1</sup>

*Dr. Fran Mihaljević University Hospital for Infectious Diseases and <sup>1</sup>University Department of Dermatology and Venereology, Zagreb University Hospital Center, Zagreb, Croatia*

Treatment of allergic diseases is based on the direct impact of the three main target areas: mast cell stabilization, preventing the release of mediators, and specific immune response. It is essential to prevent exposure to the causative allergen. Treatment is applied systemically or topically. Local treatment is preferred in many allergic skin diseases and asthma, when it is effective. Associated inflammatory components must also be treated, especially in the treatment of asthma, and not just with symptomatic agents. There is also anti-inflammatory and symptomatic treatment. Corticosteroids and antihistamines are the most commonly used drugs. Some subchapters list the benefits of individual drugs for organ systems, by their generic names. Mast cell stabilizers,  $\beta$ -agonists, antihistamines, leukotriene antagonists, quinine antagonists, immunotherapy and omalizumab (anti-IgE antibody) are essential in the treatment of allergy.

**Key words:** antihistamines, mast cell stabilizers, anti-IgE antibodies

## ULOGA IMUNOTERAPIJE U PREVENCIJI ALERGIJSKIH BOLESTI

LIBORIJA LUGOVIĆ-MIHIĆ i TOMISLAV DUVANČIĆ

*Klinika za kožne i spolne bolesti, Klinički bolnički centar «Sestre milosrdnice», Zagreb, Hrvatska*

Imunoterapija uz ponavljanje davanja injekcija alergena uz povećanje doze (hiposenzibilizacija) je poznata već duže vrijeme s ciljem smanjenja težine alergijske reakcije tipa I ili čak njezinog potpunog uklanjanja. Taj je oblik terapije osobito koristan kod alergije na otrov opnokrilaca, alergijskog rinokonjunktivitisa i alergijske astme, a provodi se nakon prethodno dokazana alergije na odgovorne alergene (insekti, pelud, grinje, dlaka životinja i dr.). Najčešće se primjenjuje supkutana imunoterapija koja uključuje niz injekcija specifičnih alergena (alergenskim vakcinama) u rastućim dozama primijenjenih supkutanim putem koje se daju tijekom 3-5 godina. Postoje i drugi oblici ove terapije (npr. sublingvalna imunoterapija) koji su ipak manje učinkoviti. Ponavljanje provođenja postupka hiposenzibilizacije u većine bolesnika dovodi do daljnjeg smanjenja težine alergijske bolesti. Ta je terapija osobito uspješna ako se daje djeci, s obzirom da se na taj način prevenira buduće alergijske simptome.

**Ključne riječi:** imunoterapija, hiposenzibilizacija, alergija

**Adresa za dopisivanje:** Doc. dr. sc. Liborija Lugović-Mihić, dr. med.  
Klinika za kožne i spolne bolesti  
KBC "Sestre milosrdnice"  
Vinogradska cesta 29  
10000 Zagreb, Hrvatska  
Tel: +385 1 3787 422; faks: +385 1 3769 067  
E-pošta: liborija@yahoo.com

### UVOD

Kada se razmatra prevencija i liječenje alergijskih bolesti posredovanih IgE-om, prvi korak u njihovoj kontroli je identificirati odgovorni alergen i izbjevati kontakt s njime, ako je moguće. Na taj se način, npr., uklanjanjem kućne prašine, kućnih ljubimaca (npr. kod alergijske astme i rinokonjunktivitisa zbog alergije na mačku) ili izbjegavanjem odgovorne hrane, često može spriječiti alergijske manifestacije tipa I (1,2).

Ipak, neke alergene je teško ukloniti, osobito inhalacijske alergene kao što su peludi, pa su u osoba koje su alergične na pojedine alergene od velike važnosti drugi postupci kao što je imunoterapija (hiposenzibilizacija je terapija a ne preventiva). Imunoterapija je ponavljano davanje specifičnih odgovornih alergena bolesniku uz postupno povećanje doze s ciljem smanjenja alergijskih simptoma (3,4). Na taj način se pokušava postići imunološka tolerancija i

smanjenje težine alergijske reakcije tipa I ili njeno kompletno uklanjanje. Taj oblik poticanja imunološke podnošljivosti je sigurniji, veće je postignuće učinkovitosti i danas je bolje upoznat nego 1911. g., kada se osmišljen.

Specifična imunoterapija se najčešće primjenjivala supkutano, ali su u novije vrijeme mogući i drugi putevi (sublingvalna, oralna, nazalna) (5-7). Kod svih oblika primjene imunoterapije tijekom vremena se u bolesnika injiciraju sve veće doze specifičnih alergena. Kod supkutane imunoterapije u početku se injekcije obično daju 1-2 puta tjedno, dok u fazi održavanja bolesnici primaju stabilnu mjesečnu injekciju (postignutu terapijsku dozu). Doza održavanja se obično postiže nakon 4-6 mjeseci, a to je učinkovita terapijska doza koja označava količinu alergena kojom se postiže terapijska učinkovitost bez značajnijih lokalnih ili sistemskih nuspojava te ovisi o alergenu i protokolu. Tako su npr. doze održavanja za ambroziju 4-24  $\mu$ g, za *Dermatophya-*

*goides pteronyssinus* 3,25-12 $\mu$ g za *D. farinae* 10 $\mu$ g, za livadnu mačicu 15-20 $\mu$ g, za mačku 11-17 $\mu$ g, za psa 5 $\mu$ g, brezu 3,28-12 $\mu$ g, *Alternaria* (plijesni) 1,6  $\mu$ g, itd. (8). Doze se obično usklađuju prema individualnim simptomima ili reakcijama bolesnika. Kada bolesnik dosegne dozu održavanja, razdoblje između injekcija može se produžiti na 4-6 tjedana.

## MEHANIZAM DJELOVANJA IMUNOTERAPIJE

Patogenetski mehanizam promjena koje izaziva imunoterapija nije sasvim jasan, ali je sve više spoznaja o tim mehanizmima. Pokazalo se da ponavljana primjena alergena kod bolesnika dovodi do različitih imunoloških promjena. Ranije se više govorilo o pomaku prema stvaranju IgG (IgG1 i IgG4) i isključenju reakcije preko IgE, dok se danas zna da je središnja uloga regulacijskih T limfocita (Tr). Prema ranijim spoznajama, IgG djeluju kao blokirajuća antitijela, jer se natječu s IgE za alergen, vežu za njega, pa se stvara kompleks koji se uklanja fagocitozom tako da se alergen ne može vezati na IgE na mastocitu (9). Najnoviji rezultati dokazuju da visoke doze alergena djeluju preko dendritičnih stanica i tako potiču više događaja: indukciju Th1 stanica koje putem IFN- $\gamma$  inhibiraju Th2 odgovor, sintezu IgE i eozinofiliju, zatim indukciju Tr1 stanica (regulatorne T stanice) i lučenje IL-10 u TGF- $\beta$  s istim učinkom na Th2 odgovor, kao i da Tr1 stanice istim citokinima induciraju sintezu IgG-a koji na mastocitima blokiraju IgE («blokirajuća protutijela») (10). Kao posljedica provođenja imunoterapije dolazi do promjena odnosa Th2/Th1 limfocita u korist Th1 limfocita. Dokazano je smanjenje IL-4 i IL-5 (iako ne uvijek) te povećanje alergen-specifičnog IL-10 koji modulira IL-4 induciranu B-limfocitnu proizvodnju IgE-a u korist IgG4. Također IL-10 inhibira aktivaciju mastocita ovisno o IgE-u, inhibira eozinofilno stvaranje citokina, suprimira IL-5 i inducira antigen-specifičnu anergiju (11).

## INDIKACIJE I PRIPREMA BOLESNIKA ZA IMUNOTERAPIJU

Imunoterapija se provodi u bolesnika koji boluju od alergijskih bolesti posredovanih IgE-om, tj. alergijskog rinokonjunktivitisa, alergijskog bronhitisa, alergijske astme, alergije na toksine insekata (ponekad i atopijskog dermatitisa), a rijetko kod urtikarije s angioedemom i dokazanom alergijskom reakcijom na inhalacijske alergene (12-14). Značajno

je da se alergija tipa I prethodno jasno dokaže kao uzrok simptoma na temelju prikupljene anamneze, fizikalnog pregleda i testiranja, uključujući kožne testove, određivanje specifičnog IgE te ponekad testove provokacije uzročnim alergenom.

Ipak, neki bolesnici pri provođenju imunoterapije imaju veći rizik za potencijalnu sistemsku reakciju, što se, nažalost, ne može dokazati prije početka terapije. Međutim, nije poželjno da takvu terapiju provodi bolesnik s teškom kardiovaskularnom bolesti ili plućnim bolestima te oni koji istodobno boluju od više bolesti. S obzirom na plućni status bolesnika, smatra se da bi FEV1 trebao biti >70%. Prethodno kod bolesnika treba ispitati i druge mogućnosti liječenja, npr. korekciju doze lijeka koji se koristi, raniji stupanj kontrole simptoma lijekovima te mogućnost izbjegavanja odgovornog alergena.

Kontraindikacije za provođenje su teška imunodeficientna stanja, malignomi, astma bez farmakoterapije i teška ili nestabilna astma, manifestne kardiovaskularne bolesti (osim kod alergije na otrov opnokrilaca, zbog povećanog rizika primjene adrenalina), djeca do 5 godina (zbog težeg liječenja nuspojava, osim kod sublingvalne imunoterapije kod koje se može davati već u dobi od 3 godine te imunoterapije na opnokrilce koja se daje i toj dobi), liječenje beta-blokatorima i ACE inhibitorima, osobe podmakle životne dobi, psihičke bolesti, trudnoće i dojenja. Imunoterapija može biti nastavljena u trudnoći, ali se obično ne započinje u trudnoći. Prekid imunoterapije treba razmotriti kada se radi o ranoj fazi u kojoj se povećava koncentracija alergena ili ako primljene doze nisu terapijske (15).

Preporučuje se prethodno informirati bolesnika o dodatnim rizicima i koristima kod imunoterapije. Treba uzeti u obzir moguće sistemske reakcije koje variraju u težini i kreću se od blagog svrbeža do po život opasne anafilaksije, uključujući bronhokonstrikciju i kardiovaskularni kolaps. Ispitivanja takvih pojava pri alergijskom kožnom testiranju i imunoterapiji tijekom razdoblja od 1945. do 1987.g potvrdila su 46 smrti, od čega 40 nakon imunoterapije injekcijama i 6 nakon testa kože. Kasnije studije ukazuju na minimalan rizik, npr. izvještaj s Klinike Mayo o 79,593 imunoterapijskih injekcija (u 10-godišnjem razdoblju) ukazuju na incidenciju nuspojava manju od 0,02% (0,137%) pri čemu je većina reakcija blage prirode te su medicinskom intervencijom odmah ublažene, a smrtnih ishoda nije bilo (16). Broj sistemskih reakcija je tako varirao od 0,5% do 7%, ovisno o studijama (17). Za imunoterapiju su kontraindicirane i maligne autoimune bolesti i imunodeficijencije s obzirom da djelovanje na imuni sistem nije sasvim poznato. Važno je napome-

nuti da kod nekontrolirane astme postoji povećani rizik fatalne sistemske reakcije, pa se u tih bolesnika također ne provodi. Može se spomenuti da korištenje beta-blokatora inhibira odgovor na liječenje nuspojava imunoterapije. Postoji također oprez kod liječenja bolesnika koji uzimaju ACE inhibitor. Prije samog provođenja postupka, važno je učiniti alergološku obradu, tj. kožne testove i odrediti specifični IgE (18,19). Najčešće se primjenjuje test ubodom kod kojeg se alergenski ekstrakt stavlja na kožu te se lancetom probode kroz ekstrakt alergena, te naknadno očitavaju pozitivne ili negativne reakcije (19,20). Rjeđe se koristi intradermalni test koji uključuje injiciranje male količine alergena, obično za procjenu alergije na otrov opnokrilaca i alergije na lijekove (mnogo se rjeđe koristi zbog povećane osjetljivosti i smanjene specifičnosti).

Provođenje imunoterapije se pokazalo jako korisnim u smanjenju simptoma alergijskog rinitisa, astme, alergijskog konjunktivitisa, uboda insekata. Osobito je korisno kod alergijskog rinitisa kako je praćenjem dokazano smanjenje tih simptoma za 50-75% uz osobitu preventivnu korist u djece s alergijskim rinitisom, jer može prevenirati razvoj astme (21). Imunoterapija je također jako korisna za alergijske reakcije na otrove insekata, dok isto ne vrijedi kod liječenja alergije na hranu, alergije na lateks, urtikarije ili atopijskog dermatitisa, pa se u tim slučajevima rijetko primjenjuje. Pokazalo se da je osobito učinkovita ako se njom započne u ranoj dobi. Dokazano je da se već u djece od 5 godina može provoditi takva imunoterapija koja u ranoj dobi može spriječiti pogoršanje alergije u kasnijem životu, a sprječava i razvoj novih alergija (22). Treba naglasiti da specifična imunoterapija zahtijeva jaku motivaciju i suradnju s bolesnikom, pa se tek uz te zadovoljene faktore može pristupiti samom provođenju takve terapije.

## PRIMJENA IMUNOTERAPIJE

U provođenju imunoterapije koriste se ekstrakti alergena na koji je osoba alergična, pa se tako primjenjuju kemijske vakcine s alergenim ekstraktima. Depo ekstrakti alergena uključuju apsorpciju i uklapanje alergena, npr. s aluminijem, kalcijevim fosfatom, tirozinom i liposomima. Terapija se obično provodi (ovisno o vrsti alergena) najčešće u razmaku od 7 do 14 dana u bolesnika s prethodno navedenim indikacijama kod kojih su već dokazane specifične alergije. Alergenski pripravak daje se uz postupno povišenje doze (ovisno o alergenu u 2, 3 ili 4 koncentracije) do postizanja doze održavanja, u skladu s preporukama Svjetske zdravstvene or-

ganizacije (19). U Hrvatskoj se primjenjuju različiti alergeni (Stalallergenes, Alk-Abello, Bencard, Alergopharma). Imunoterapijski postupak je dugotrajan i traje 3-5 godina, pa zahtijeva motiviranost i disciplinu bolesnika. Učinkovitost varira od veoma dobrih protektivnih učinaka pa do neučinkovitosti te ovisi o pravilnom probiru bolesnika te pravilnoj indikaciji. Katkada se zahvaljujući križnoj reaktivnosti može postići učinak i kod polisenzitivnih bolesnika, a ponekad u smjesu alergenske vakcine treba uključiti sve ili većinu (prema mogućnosti) relevantnih alergena (individualno sastaviti alergenu vakcinu). Tako postoji značajna križna reaktivnost unutar porodica insekata, pa se pritom alergenske vakcine za imunoterapiju pripremaju samo na pčelu i na osu (pčele pokrivaju bumbare, a ose stršljene).

Kao laboratorijski pokazatelji uspjeha provođenja imunoterapije, u *prick* testu se dokazuje smanjenje urtike, te se također može dokazati smanjenje specifičnog IgE, te porast IgG4.

Što se učinkovitosti imunoterapije tiče postoje različiti podaci. Prema jednoj meta-analizi 9 publiciranih studija ona je izuzetno učinkovita kod alergije na ubod insekata (23). S druge strane, druga meta-analiza 24 studije bolesnika s alergijskom astmom (ukupno 962) u kojih se uspoređivalo standardnu terapiju astme s kombinacijom imunoterapije i standardne terapije pokazala je učinkovitost imunoterapije u 17 studija (71%), neučinkovitost u četiri (17%), i podjednaku uspješnost u tri (12%) studije (24).

Postupak imunoterapije sastoji se od inicijalne faze i faze održavanja. Početne injekcije sadrže vrlo niske doze alergena, a zatim se svaki tjedan količina povećava do optimalne doze (doze održavanja) što obično traje 6 mjeseci, a zatim se injekcije daju jednom mjesečno (25).

Kod klasične supkutane metode imunoterapije injekcije su obično daju u stražnju stranu srednje trećine nadlaktice (u predjelu veze mišića deltoideusa i tricepsa) supkutano, čime se omogućuje sporijska apsorpcija alergenskog ekstrakta. Pritom se daju 1-2 doze/tjedan uz postizanje doze održavanja za 10-12 tjedana. Doza održavanja se obično postiže tijekom 4-6 mjeseci (ali kod nekih alergena i kraće). Takvo korisno djelovanje provođenja imunoterapije se povećava te održava na duže razdoblje, ako se injekcije nastavljaju tijekom nekoliko sezona alergije. Postupak obično traje ukupno 3-5 godina. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji imunoterapiju bi trebalo nastaviti dok se simptomi ne poboljšaju ili povuku.

Usprkos uspješnosti provođenja supkutane imunoterapije, moguće su i nuspojave koje uključuju lokalne i sistemske reakcije. Kao lokalna reakcija može se javiti različit oblik edema na mjestu injiciranja ili u blizini aplikacije (26,27). Moguće su i sistemske reakcije koje se javljaju unutar 15-20 minuta od injekcije alergena, a ponekad i kasnije. Analiza sistemskih reakcija pokazuje da se 70% reakcija odvija unutar 30 minuta nakon injekcije pa se stoga preporučuje da bolesnik ostane u ordinaciji najmanje 30 minuta.

Najvažniji faktori rizika za pojavu sistemske reakcije su astma, pogreške u dozaži, *rush* imunoterapija, inicijalna faza imunoterapije, injekcija za vrijeme egzacerbacije simptoma i dr. Astmatičari s FEV1 < 70% u trenutku primjene ne bi trebali primati imunoterapiju, a prethodno je potrebno provjeriti i njihov PEFr. S obzirom na terapiju beta-blokatorima, oni sami ne povećavaju težinu reakcije, ali je kod primjene više lijekova moguća blokada liječenja neželjenih anafilaksija jer se epinefrin u tom slučaju ne može vezati za beta-receptor, što dovodi do mnogo teže reakcije. Sistemska reakcija ili anafilaksija može varirati u težini kliničke slike. Najvažniji u njenom liječenju je epinefrin, uz koji se koriste drugi lijekovi, antihistaminici, kortikosteroidi, aminofilin i dr. (28,29). Preporučuje se da se epinefrin daje kao 1:1000 razrjeđenje, 0,2-0,5 mL (0,01 mg/kg u djece; maksimum doza 0,3 mg) svakih 5 minuta (treba kontrolirati simptome i krvni tlak), a po procjeni liječnika uobičajeni 5-minutni interval može biti i kraći (češće injekcije) (15).

Kod imunoterapije na insekte mogu se provoditi brži protokoli imunoterapije, tj. «*rush*» (brza) i «*cluster*» (skupna) koji se odnose na ubrzano terapijsko provođenje. Pritom je faza postizanja mnogo kraća pa se brzo dolazi do faze održavanja. Inače, shema «*cluster*» uključuje 3-4 doze u istom danu u tjednu, a doza održavanja se postiže za 4 tjedna. S druge strane, shema «*rush*» se provodi primjenom 3-4 doze u danu pa dolazi do još bržeg učinka tako da doze održavanja mogu biti postignute u roku od nekoliko sati ili jednog dana. Shema «*rush*» se mnogo češće koristi kod imunoterapije na otrov insekata u osoba s velikim rizikom (30,31). Međutim, potrebno je navesti loše strane «*rush*» i «*cluster*» imunoterapije. Shema «*rush*» ima povećan rizik sistemske reakcije i treba je primjenjivati na odjelu s educiranim osobljem i mogućnostima zbrinjavanja težih nuspojava (31,32). Podaci o pojavi sistemskih reakcija kod brzog protokola na otrov su različiti, od 0% do 67%. Stoga bi se bolesnike trebalo pratiti duže od uobičajenih 20-30 minuta kod standardnih postupaka (19,33).

Osim supkutanim injekcijama, postoje i druge mogućnosti imunoterapije, npr. sublingvalna imunoterapija te slabije učinkovite oralna i nazalna imunoterapija (34,35). Oralna imunoterapija je prema nekoliko kliničkih studija indicirana i učinkovita kod preosjetljivosti na hranu (15). Novije studije pokazuju da oralna imunoterapija može postići desenzibilizaciju na alergene iz hrane i promijeniti alergen-specifični imunološki odgovor, iako ostaje nesigurna mogućnost postizanja dugoročne tolerancije. Alergijske reakcije tijekom te terapije su uobičajene, ali su rjeđe teže reakcije, pa bi se ona trebala provoditi u specijalističkim centrima (36). U novije vrijeme postoji sve veći interes za sublingvalni put provođenja hiposenzibilizacije pa se ta metoda već godinama primjenjuje i usavršava (37-39).

S obzirom da je klasična supkutana terapija klinički učinkovitija, ali kod nje postoji mala mogućnost sistemskih nuspojava, sublingvalna imunoterapija je dobra alternativa za sigurnu i učinkovitu primjenu kod alergijskog rinokonjunktivitisa i alergijske astme. Primjena se provodi davanjem alergene vakcine u obliku topljive tablete ili kapljice u prostor između jezika i dna usne šupljine, gdje se pripravak zadržava bar 2 minute i zatim proguta. Prema nekim studijama, potrebno je najmanje 2 godine provođenja ove terapije do smanjenja simptoma, ali neke studije poboljšanje opisuju već u prvoj godini terapije. Jedan veliki pregled preko 100 znanstvenih studija pokazao je značajno poboljšanje simptoma u oko 1/3 studija, ali također 1/3 studija nije pokazala značajno poboljšanje. Varijacije u učinkovitosti pripisane su razlikama u dozama alergena koje su korištene u različitim studijama. Općenito su više doze alergena imale i veći učinak na poboljšanje simptoma (40). Dugogodišnje je praćenje pokazalo da je sublingvalna terapija, s obzirom na simptome i smanjenje primjene lijekova, klinički učinkovita i omogućuje dobru suradnju s bolesnicima (34). Što se tiče nazalne imunoterapije, randomizirane placebo kontrolirane studije su pokazale smanjenje simptoma alergijskog rinitisa kod intranazalne primjene ekstrakata alergena peludi i grinje. Trogodišnja studija nazalne imunoterapije s *Parietaria judaica* je pokazala korisnost do 12 mjeseci nakon njena završetka (15). Za oralnu imunoterapiju koriste se jako visoke doze alergena koje su 20-200 puta veće od doze za supkutane injekcije (34). Ukupno gledano, može se reći da oralna i nazalna imunoterapija imaju samo ograničenu korist.

Postavlja se pitanje provođenja imunoterapije i prevencije razvoja astme. Tako je korist imunoterapije dokazana smanjenjem rizika prijelaza alergijskog rinitisa u astmu (18% u odnosu na 40% kod onih

bez te terapije) te sprječavanjem novih senzitivizacija (6% u odnosu na 38% bez te terapije) (1). Pokazalo se da je nakon imunoterapije značajno manje djece razvilo astmu, što ukazuje da djeca s alergijskim rinokonjunktivitisom nakon 3 godine imunoterapije imaju niži rizik za razvoj astme. Učinkovitost imunoterapije na otrov himenoptera (opnokrilaca) varira, a prema nekim rezultatima je izrazito dobra u 80-90% bolesnika. Također nakon imunoterapije rizik sistemske reakcije kod uboda pada (od 30-70% na manje od 2%).

Kod specifične imunoterapije moguće su kutane ili sistemske reakcije. Tako lokalna reakcija uključuje eritem i svrbež te otok (urtiku) do 3 cm, što se smatra očekivanom pojavom, a lokalne reakcije iznad 5 cm do 7 cm zahtijevaju reviziju doze. Udaljene i sistemske reakcije uključuju rinokonjunktivitis, bronhopneumoniju, generalizirani pruritus, urtikariju, angioedem, pad tlaka (obavezno revidirati dozu).

## ALERGENI EKSTRAKTI

Za označavanje potentnosti alergena ekstrakata uglavnom se koriste standardizirane jedinice, iako se oni često obilježavaju različitim jedinicama, pa zbog neujednačenosti može doći do konfuzije (41). Obično su 10-orostruke otopine, iako se ponekad koriste i druge. Otopine se označuju u obliku volumen/volumen da bi se istaklo njihovu izvedenost iz koncentrata za održavanje (15). Primjerice, 10-orostruka otopina koncentrata održavanja označuje se 1:10 (vol/vol) ili 1:100 (vol/vol). Alternativno, otopine preparata mogu biti označene u važećim jedinicama (npr. 1,000 BAU ili 100 BAU), ali taj način može biti kompliciran, ako se koriste alergeni s različitim jedinicama potencije (npr. težina/volumen, BAU, AU ili PNU), što tada otežava interpretaciju oznaka (15).

Standardizirani alergenski ekstrakti imaju alergenski sadržaj prema nacionalnim referencijama. Tako je u SAD-u standardizacija učinjena intradermalnim kožnim testom, koji je poznat kao ID50 EAL (intradermalno razrjeđenje za 50-mm iznos eritema određenog kao bioekvivalent alergijske reakcije). Ta standardizacija je provedena na temelju testa ljudi s već poznatom alergijom na testirani alergen. Takvi ekstrakti su označeni istom jedinicom, bioekvivalentom alergene jedinice BAU (ranije su se označavali jedinicama nazvanim *Potency Unit*, PU). Kod imunoterapije treba svakako imati na umu mogućnost alergene unakrsne reaktivnosti. Tako mnoga stabla i peludi trava korišteni u alergenijskim vakcinama unakrsno reagiraju. Prema doziranju,

bočica za održavanje doze moraju sadržavati terapijsku dozu svakog sastavnog dijela. Ako je u jednoj bočici vrlo mnogo alergena, individualni alergen može biti razrijeđen i neučinkovit. Kada se to događa, mogu biti potrebne dvije odvojene mješavine bočica. Bitno je i djelovanje proteazne aktivnosti na miješanje alergene vakcine. Ekstrakti s većom proteolitičkom enzimskom aktivnošću mogu blokirati alergene s nižom protelitičkom aktivnošću.

U imunoterapiji se koriste vodeni alergenski ekstrakti i aluminijski precipitirani ekstrakti. Kod aluminijskih precipitiranih ekstrakata alergeni su apsorbirani na aluminijski hidroksidni nosač. Cilj ovako priređenog ekstrakta je smanjiti apsorpciju alergena i tako smanjiti mogućnost sistemske reakcije. Prednost je manji broj injekcija potreban za postizanje doze održavanja i veća stabilnost nego kod vodenih ekstrakata. Ipak, primjena aluminijskih precipitiranih ekstrakata uključuje moguće lokalne reakcije i aluminijsku toksičnost zbog čega je potreban oprez kod njihove primjene (42). Tako se rijetko na mjestu injekcija kao posljedica vakcine koje sadrže aluminijski hidroksid mogu javiti supkutani nodusi (43-45). Takvi potkožni nodusi obično regrediraju 6 mjeseci nakon prekida imunoterapije. Histološki, takvi nodusi odgovaraju reakciji na strano tijelo (aluminij). Smanjenje doze i frekvencije injekcija mogu ublažiti takve pojave. S druge strane, količina aluminija apsorbiranog preko injekcije je minimalna, što je i potvrđeno studijama (43-45). Prema rezultatima praćenja nije nađena značajna razlika u sigurnosti s obzirom na sistemske nuspojave između vodenih i depo (aluminijskih) ekstrakata, dok su lokalne reakcije zabilježene češće kod nedijaliziranih vodenih preparata. Između dijaliziranih vodenih i depo preparata nije nađena razlika s obzirom na lokalne reakcije.

## OČEKIVANJA U BUDUĆNOSTI

U sadašnjem i budućem razvoju imunoterapije ističu se neki preparati, npr. na DNA temeljene vakcine, peptidi, rekombinantni alergeni, auto-precipitirani alergeni ekstrakti, alergoidi i glutaraldehid polimerizacija. DNA vakcina se sastoji od cirkularnog dijela DNA (plazmid) koji sadrži gen koji inducira imunološki odgovor. Kad se nađe u stanici, vektor DNA vakcine proizvodi proteinski antigen koji je prepoznat kao strani antigen te potiče imunološki odgovor. Osobita očekivanja su od DNA-vakcine koje koriste citozin-fosfat-gvanozin (cpG) oligodeoksinukleotide (ODN) koji imitiraju bakterijsku DNK (46). Unatoč svojim prednostima, DNA vakcinacija se do sada pokazala slabo učinko-



vitom, dijelom i zbog izostanka jačeg imunološkog odgovora u ljudi. Stoga postoji potreba za razvojem adjuvansa koji može biti korišten zajedno s DNA vakcinama. Može se navesti i tehnologija *Bioplex* kao noviji, nevirusni pristup koji omogućava svladavanje nekih zapreka za učinkovito dostavljanje antigen-kodirajućeg plazmida DNA u stanicu.

Rekombinantni alergeni i alergenski peptidi otvaraju mogućnost niza prednosti jer omogućavaju vrlo reproducibilno te kontrolirano stvaranje i izbor alergernih ulomaka koji stimuliraju i induciraju toleranciju T limfocita, imaju smanjeno vezanje na IgE, te potiču stvaranje IgG protutijela (47).

Važno je istaknuti i imunostimulanse kao tvari koje stimuliraju više vrsta stanica imunog sustava putem *Toll-like* receptora (TLR). Najčešće se koriste imunostimulatorni oligodeoksisiribonukleotidi (ISS) ili neki bakterijski produkti koji preko TLR9 molekula stimuliraju imunološki odgovor. Te bi se tvari mogle koristiti zajedno i kao adjuvansi s određenim alergenom, te tako djelovati dodatno stimulacijski na preusmjeravanje imunološkog odgovora prema Th1-limfocitima (47). Takve mogućnosti otvaraju nove putove u imunoterapiji.

#### L I T E R A T U R A

1. WHO Position Paper, Allergen Immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic disease. *Allergy* 1998; 44: 1-42. Revizija 2008.
2. Ling M, Long AA. Pet dander and difficult-to-control asthma: therapeutic options. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31: 385-91.
3. Krishna MT, Huissoon AP. Clinical immunology review series: an approach to desensitization. *Clin Exp Immunol* 2011; 163: 131-6.
4. Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA. *Immunology*. 4th ed. Kuby, ed. New York: WH. Freeman and Company, 2002, 410-2.
5. Linneberg A, Henrik N, Frolund L i sur. Copenhagen Allergy Study. *Allergy* 2002; 57: 1048-52.
6. Fischer TJ, Gruchalla RS, ur. *Allergy and Immunology: Medical Knowledge Self-Assessment Program*. 3rd ed. Milwaukee: American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology, 2003, 251-64.
7. Li JT, Lockey R, Bernstein IL i sur, ur. Allergen Immunotherapy: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90 (Suppl 1): 1-40.
8. <http://allergycases.org/2010/06/subcutaneous-immunotherapy.html>
9. Greenberger P. Immunotherapy update: mechanisms of action. *Allergy Asthma Proc* 2002; 23: 373-6.
10. <http://allergyimmune.com/immunotherapy/mechanisms-specific-immunotherapy>
11. Akdis CA, Blesken T, Wymann D, Akdis M, Blaser K. Differential regulation of human T cell cytokine patterns and IgE and IgG4 responses by conformational antigen variants. *Eur J Immunol* 1998; 28: 914-25.
12. American College of Allergy, Asthma and Immunology: [www.acaai.org](http://www.acaai.org)
13. Bielory L, Mongia A. Current opinion of immunotherapy for ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2: 447-52.
14. Frew AJ. Immunotherapy of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 712-9.
15. [http://www.allergyparameters.org/file\\_depot/0-10000000/30000-40000/30326/folder/73825/2010\\_Immunotherapy1.pdf](http://www.allergyparameters.org/file_depot/0-10000000/30000-40000/30326/folder/73825/2010_Immunotherapy1.pdf)
16. Valyaservi MA, Yocum MW, Gosselin VA, Hunt LW. Systemic reactions to immunotherapy at the Mayo Clinic. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: S66.
17. Nettis E, Giordano D, Ferrannini A, Tursi A. Systemic reactions to allergen immunotherapy: a review of the literature. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2003; 25: 1-11.
18. Li JT. Allergy testing. *Am Fam Physician* 2002; 66: 621-4.
19. Milavec-Puretić V. Urtikarijske bolesti i specifična imunoterapija. U: Lipozenčić J i sur. *Dermatovenerologija*, 3. izmijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2008, 157-69.
20. Lugović L, Lipozenčić J. Are respiratory allergic diseases related to atopic dermatitis? *Coll Antropol* 2000; 2: 335-45.
21. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA i sur. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT study). *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 251-6.
22. <http://www.astmahelpline.com/allergy-shots.htm#d7>
23. <http://www.acaai.org/allergist/allergies/Treatment/allergy-immunotherapy-shots/Pages/are-allergy-shots-effective.aspx>
24. [http://www.respiratoryreviews.com/apr00/rr\\_apr00\\_immunotherapy.html](http://www.respiratoryreviews.com/apr00/rr_apr00_immunotherapy.html)
25. [www.aaaallergyandasthma.com/files/ALLERGY\\_IMMUNOTHERAPY.doc](http://www.aaaallergyandasthma.com/files/ALLERGY_IMMUNOTHERAPY.doc)
26. Tankersley MS. How should allergists deal with local reactions to allergen immunotherapy? *Curr Allergy Asthma Rep* 2010; vol??: str od-do??
27. Lockey R, Benedict L, Turkeltaub P, Bukantz S. Fatalities from immunotherapy and skin testing. *J All*

ergy Clin Immunol 1987; 79: 660-7.

28. Simons FE, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: Intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 871-3.

29. Lieberman P. Use of epinephrine in the treatment of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 313-8.

30. Westall G, Thien F, Czarny D, O'Hehir RE, Douglas JA. Adverse events associated with rush immunotherapy. *MJA* 2001; 174: 227-30.

31. Birnbaum J, Ramadour M, Magnan A i sur. Hymenoptera ultra-rush venom immunotherapy (210min): A safety study and risk factors. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 58-64.

32. Portnoy J, King K, Kanarek H, Horner S. Incidence of systemic reactions during rush immunotherapy. *Ann Allergy* 1992; 68: 493-8.

33. Malling HJ. Minimising the risks of allergen-specific injection immunotherapy. *Drug Saf* 2000; 23: 323-32.

34. Kagi MK, Wutrich B. Different methods of local allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2002; 57: 379-88.

35. Frew AJ, Smith HE. Sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; vol ??: 441-4.

36. Tang ML. Oral immunotherapy for food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009; 9: 43-9.

37. Incorvaia C, Fuiano N, Leo G. Sublingual immunotherapy for treating respiratory allergy: a review on its effectiveness and suitability. *Clin Ter* 2010; 161: 543-7.

38. Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S.

Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Dec 8;12:CD002893.

39. Senna GE, Calderon M, Milani M. Allergy immunotherapy tablet: Grazax® for the treatment of grass pollen allergy. *Expt Rev Clin Immunol* 2011; 7: 21-7.

40. [http://www.aaaai.org/patients/treatments/sublingual\\_immunotherapy.stm](http://www.aaaai.org/patients/treatments/sublingual_immunotherapy.stm)

41. Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. WHO Position Paper, Allergen Immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic disease. *Allergy* 1998; 44: 1-42.

42. Nelson H. Long-term immunotherapy with aqueous and aluminum-precipitated grass extracts. *Ann Allergy* 1980; 45: 333-7.

43. Ozden MG, Kefeli M, Aydin F, Senturk N, Canturk T, Turanli AY. Persistent subcutaneous nodules after immunotherapy injections for allergic asthma. *J Cutan Pathol* 2009; 36: 812-4.

44. Glinert R, Burnatowska-Hledin M. Serum and urinary aluminum levels in patients receiving alum precipitated allergenic extracts. *Ann Allergy* 1988; 61: 433-5.

45. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1398-9995.2004.00494.x/pdf>

46. Development of novel DNA vaccine and immunotherapeutic approaches; Authors: Hasan, Maroof; C1.87, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge; 27-Aug-2009 <http://publications.ki.se/jspui/handle/10616/38403>

47. Turkalj M. Specifična imunoterapija u liječenju alergijskih bolesti. *Pedijatrija danas* 2010; 6: 9-18.

## S U M M A R Y

### THE ROLE OF IMMUNOTHERAPY IN THE PREVENTION OF ALLERGIC DISEASES

L. LUGOVIĆ-MIHIĆ and T. DUVANČIĆ

*Department of Dermatovenereology, Sestre milosrdnice University Clinical Center, Zagreb, Croatia*

Immunotherapy through repeated administration of allergens and augmentation of doses (hyposensibilization) with the purpose of decreasing the severity of type I allergic reactions or even its complete elimination is known already for a longer period of time. This type of therapy is especially beneficial in allergies to Hymenoptera venom, allergic rhinoconjunctivitis, allergic asthma and is implemented in patients with previously proven allergy to appropriate allergens (insects, pollen, house dust mite, pet dander and other). The most common form of therapy is subcutaneous immunotherapy which includes a series of injections containing specific allergens (allergy vaccines) with increasingly larger doses administered subcutaneously during a period of 3-5 years. There are also other forms of immunotherapy (for instance sublingual immunotherapy) although these are less effective. Repetition of the hyposensibilization procedure leads to further reduction in severity of allergy disease in the majority of patients. The efficacy of immunotherapy is also proven by a lower risk of allergic rhinitis patients developing asthma as well as by prevention of new sensibilizations.

**Key words:** immunotherapy, hyposensibilization, allergy

## DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI PROFESIONALNIH ALERGIJSKIH BOLESTI

NADA TURČIĆ i MARIJA ZAVALIĆ<sup>1</sup>

*Povjerenstvo za reviziju invalidnosti, Hrvatski zavod za mirovinsko osiguranje i*

*<sup>1</sup>Hrvatski zavod za zaštitu zdravlja i sigurnost na radu, Zagreb, Hrvatska*

Izloženost alergenima na radnom mjestu u današnje je vrijeme sve učestalija. Najčešće profesionalne alergijske bolesti za koje se može dokazati povezanost bolesti i radne ekspozicije, utvrditi oštećenje funkcije i/ili morfologije te dijagnostičkom obradom potvrditi bolest su: profesionalni alergijski rinitis, profesionalna astma, alergijski alveolitis te kontaktni alergijski dermatitis. U radu su opisani dijagnostički algoritmi diferencijalne dijagnoze radi potvrde dijagnoze profesionalne bolesti te poduzimanja mjera za očuvanje funkcionalne sposobnosti zaposlenika.

**Ključne riječi:** profesionalni alergijski rinitis, profesionalna astma, alergijski alveolitis, profesionalni kontaktni alergijski dermatitis, dijagnostički algoritam

**Adresa za dopisivanje:** Prim. dr. sc. Nada Turčić, dr. med.  
Povjerenstvo za reviziju invalidnosti  
Hrvatski zavod za mirovinsko osiguranje  
Tvrtkova 5  
10000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta:nada\_turcic@yahoo.com

Radnici su sve češće izloženi profesionalnim alergenima anorganskog i organskog podrijetla. S obzirom na učestalost češće se javljaju alergijski rinitis, kontaktni alergijski dermatitis i profesionalna astma nego alergijski alveolitis koji se unatoč vrlo jasnoj kliničkoj slici i ekspoziciji koja mu prethodi, rjeđe povezuje s profesionalnim uzrokom. U radnoj se ekspoziciji radnici vrlo često žale na smetnje disanja, nadražajni kašalj, svrbež kože i očiju. Za bisinozu, često opisivanu profesionalnu bolest, još se uvijek ne zna je li u osnovi alergijska bolest ili se radi o bolesti izazvanoj endotoksinom bakterija s vlakana pamuka, lana, konoplje ili sisala. Koža je kao najveći organ unatoč nošenju zaštitne odjeće značajno eksponirana pri radu, a kakva će biti reakcija ovisi o individualnim svojstvima. Tvari koje iritiraju sluznicu kao i one koje ugrožavaju zaštitnu funkciju kože pogoduju razvoju profesionalnih alergijskih bolesti, iako ih direktno ne uzrokuju (1). Alergijska profesionalna bolest s obzirom na klinički status ne razlikuje se od drugih alergijskih bolesti

osim s obzirom na alergen koji je u tom slučaju specifično vezan za radnu ekspoziciju.

Da bi se neka bolest priznala profesionalnom prema Zakonu o listi profesionalnih bolesti (2) potrebno je:

- dokazati povezanost bolesti i izloženost na radnom mjestu,
- utvrditi da postoji klinička slika s oštećenjem funkcije i/ili morfologije organa ili organskih sustava za koje je poznato da je određena radna štetnost može uzrokovati,
- utvrditi pozitivne nalaze dijagnostičkih metoda koji mogu objektivizirati oštećenja.

Prisustvo štetnosti na radnom mjestu određuje se procjenom opasnosti ili na drugi način koji omogućava da se sa sigurnošću utvrdi prisustvo štetnosti, određivanjem intenziteta (mjeranjem, neposrednim uvidom u uvjete rada ili na drugi način koji omogućava da se sa sigurnošću utvrdi intenzitet štetnosti) i trajanje izloženosti toj štetnosti (2).

## PROFESIONALNE ALERGIJSKE BOLESTI DIŠNOG SUSTAVA

### Profesionalna astma

Profesionalna astma je bolest dišnih puteva koju karakterizira pretjerana osjetljivost traheo-bronhalnog sustava na niz različitih podražaja. Opstrukcija dišnih puteva kao i hiperreaktivnost su reverzibilne (3). Profesionalnu astmu može izazvati udisanje specifičnog agensa, spoja ili prašine na radnom mjestu. Bolest može varirati od vrlo dramatičnih simptoma do kliničke manifestacije suhog ili nadražajnog kašlja uz oskudni bjelkasti iskašljaj.

Astmu mogu uzrokovati fizikalni čimbenici (npr. hladni zrak), kemijski (npr. organska otapala, lijekovi) ili biološki (npr. grinje, prašina žitarica ili brašna), a u nekim slučajevima uzrok može biti višestruk (4).

Za neka zanimanja su poznate organske tvari koje izazivaju bronhalnu astmu. U prehrambenoj industriji to je najčešće prašina kave i čaja, kakaovac, začini, hmelj, ječam, plijesni, pljesni gljiva, brašno žitarica, žitni nametnici i drugo. U tekstilnoj industriji radnici su izloženi prašini konoplje, vune, pamuka, lana i drugo. Frizeri su izloženi bojama za kosu, ljudskoj dlaci i drugo.

Simptomi mogu, kao što je rečeno, varirati od blagih do vrlo izrazitih koji se mogu periodički javljati u blažem obliku i nakon prestanka radne ekspozicije što je u slučaju verifikacije dijagnoze i jedini način da se izbjegne invalidnost većeg stupnja.

Diferencijalno-dijagnostički za potvrdu postojanja profesionalne astme potrebno je:

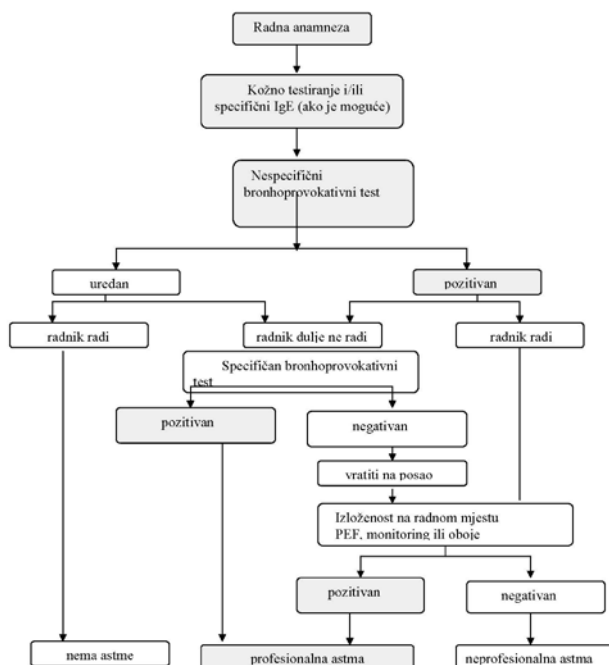
- da se astma nedvojbeno verificira, tj. da se verificira hiperreaktivnost dišnih puteva,
- da profesionalna ekspozicija prethodi pojavi tegoba tipičnih za astmu,
- da se dokaže povezanost pojave simptoma s radnim mjestom, tj. simptomi se moraju javljati za vrijeme izloženosti alergenu na radnom mjestu, a u okolišu u kojem nema specifičnog alergena vezanog za radno mjesto simptomi ne smiju biti prisutni,
- da se dokaže izloženost i/ili utvrdi fiziološki dokaz povezanosti astme i radnog okoliša – testovi izloženosti

- izloženost tvarima za koje se zna da izazivaju profesionalnu alergijsku astmu,
- promjene u vrijednostima FEV1 i/ili PEF koje

su dokazano vezane uz izloženost na radnom mjestu,

- promjene u nespecifičnoj reaktivnosti bronha dokazano vezane uz radnu izloženost,
- pozitivan bronhoprovokacijski test.

Sl. 1. prikazuje algoritam dijagnostičke obrade nužan za utvrđivanje profesionalne etiologije bronhalne astme u odnosu na astmu druge etiologije.



Sl. 1. Algoritam za diferencijalnu dijagnozu profesionalne astme

### Profesionalni alergijski rinitis

Profesionalnim alergijskim rinitisom smatra se rinitis, tj. preosjetljivost sluznice nosa izazvana profesionalnim alergenom. Kada se razvije alergijski rinitis, ponovna ekspozicija malim koncentracijama alergena ponovno će izazvati simptome, dakle i u onim slučajevima kada je koncentracija u radnom prostoru niža od MDK (maksimalno dopuštene koncentracije).

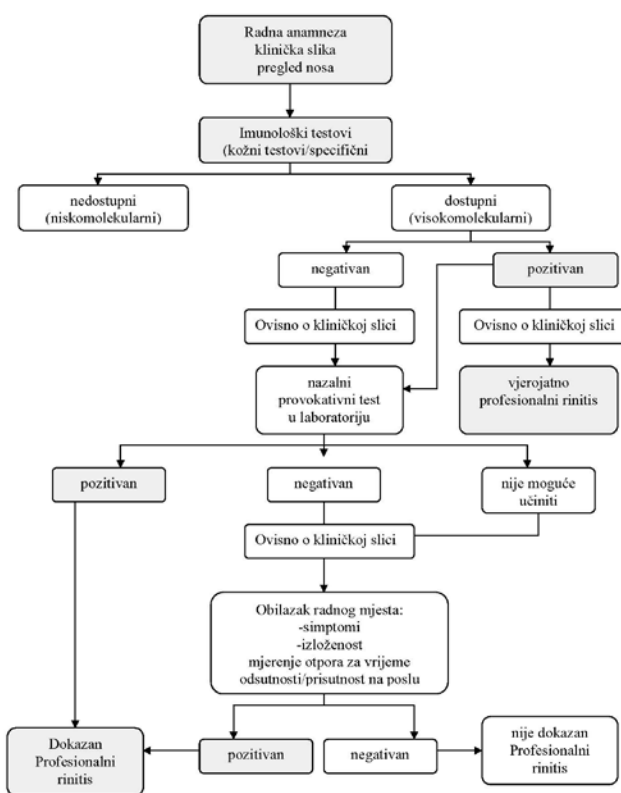
Osobe s alergijskim rinitisom učestalo kišu, iz nosa im curi vodeni sekret, sluznica je otečena a prohodnost nosa te mogućnost disanja otežana (3,5,6).

Profesionalni alergijski rinitis uzrokuju alergeni visoke molekularne težine kao što su glikoproteini biljnog i životinjskog podrijetla ali i neki alergeni imaju nisku molekularnu težinu i za koje je doka-

zan IgE posredovan mehanizam (soli platine, reaktivne boje).

Da bi se nedvojbeno dokazala profesionalna etiologija bolesti potrebno je učiniti nosni provokativni test (NPT) koji će, ako postoji preosjetljivost, u radnika izazvati kongestiju nosne sluznice, povećan volumen sekreta i upalu sluznice.

Zlatni standard diferencijalno-dijagnostičke obrade dokaz je specifičnog IgE-a te objektivizacija tegoba specifičnim nazalnim testom (7).



Sl. 2. Algoritam s diferencijalnom dijagnozom profesionalnog rinitisa

### Alergijski alveolitis – hipersenzitivni pneumonitis

Alergijski alveolitis je granulomatozna upalna bolest plućnog parenhima i najmanjih dišnih puteva koji se pojavljuje u radnika koji su senzibilizirani na antigene koji sadrže prašine organskog podrijetla (8).

Izloženi su radnici koji rade na uzgoju životinja (čestice dlake, sasušeni urin, izmet, perje), radnici na pranju sira (sirova plijesan), proizvođači slada (pljesniva melasa), uzgajivači gljiva (pljesnivi kompost gljiva), radnici u proizvodnji celuloze i papira (pljesniva piljevina) i dr.

Najizloženiji su i ipak poljoprivrednici izloženi pljesnivom sijenu, slami, žitu i sl. pa se često upotrebljava i naziv farmerska pluća.

Akutna faza praćena je kašljem, vrućicom, umorom, malaksalošću, zaduhom a simptomi se javljaju 6-8 sati nakon kontakta s antigenom i, ako nema ekspozicije, nestaju nakon nekoliko dana.

Subakutna se faza javlja podmuklo nakon akutne i praćena je kašljem i zaduhom. I u toj je fazi moguća restitucija ako se prekine udisanje uzročnog agensa. Kronična faza nastupa u slučaju kada su oboljeli trajno izloženi antigenima. U toj fazi napreduje intersticijska bolest udružena s kašljem i zaduhom a razvija se i difuzna fibroza pluća (9). Diferencijalno-dijagnostički za postavljanje dijagnoze najvažnija je iscrpna radna anamneza prema kojoj se u ovom slučaju utvrdi izloženost prašini organskog podrijetla. Laboratorijski se nađe neutrofilija, limfopenija bez eozinofilije, ubrzana sedimentacija eritrocita, povećani C reaktivni proteini, povišeni reumatoidni čimbenik i serumski imunoglobulini. Važan dijagnostički test je i test na serumske precipitine protiv suspektnih antigena. Profesionalnu etiologiju uz citirano dokazuje i postojanje specifičnih IgG protutijela. CT pluća je metoda izbora za verifikaciju plućnih promjena koje se opisuju kao krpičasti ili nodularni infiltrati uz naglašen bronhovaskularni crtež. Spirometrijski su prisutne restriktivne smetnje ventilacije u akutnoj i subakutnoj fazi a miješane u kroničnoj fazi. Difuzijski kapacitet za CO je snižen. Jedina prava prevencija je isključenje radnika iz ekspozicije prašini organskog podrijetla, iako kronična faza s razvijenom fibrozom progredira i ireverzibilna je.

### Bisinoza pluća

Bisinoza pluća je bolest dišnih puteva nastala udisanjem čestica pamuka, konoplje, lana i jute koja se javlja u akutnom ili kroničnom obliku. Iako rijetki autori navode da se radi o alergijskoj bolesti, mehanizam nastanka bolesti i etiološki agens koji bolest izaziva još su uvijek nejasni, a kao etiološki agens najčešće se spominje endotoksin bakterija koje žive na tekstilnim vlaknima (10). Bolest se javlja u prvim fazama obrade i najčešća je u berača pamuka i radnika na preradi pamuka te radnika koji čiste i servisiraju strojeve, najčešće nakon izloženosti više od deset godina, iako se bolest može javiti i nakon godine dana izloženosti.

Udio radnika koji obole od bisinoze iznosi oko 20%

izloženih vegetabilnim prašinama lana i jute, oko 30% izloženih prašini pamuka, te gotovo 50% radnika izloženih prašini konoplje. Postoje studije o svim oboljelim izloženim radnicima, ako se radilo o izloženosti visokim koncentracijama vegetabilne prašine. Prvi klinički simptomi javljaju se prvog radnog dana nakon povratka na posao nakon izbjivanja od nekoliko dana, najčešće ponedjeljkom nakon vikenda pri kraju radnog vremena. Vodeći simptomi su stezanje u prsima, dispneja i suhi podražajni kašalj. Tegobe nestaju nakon sat ili dva nakon odlaska s posla. Sljedećih dana intenzitet tegoba se smanjuje, bez obzira na ponovnu izloženost, a funkcionalno se utvrđuju opstruktivne smetnje ventilacije. Prekidom izloženosti prestaju sve tegobe, ali su opstruktivne smetnje ventilacije prisutne i nakon prestanka izloženosti. Simptomi bolesti slični su simptomima koji se javljaju kod bronhalne astme, a te se dvije bolesti razlikuju po tome što za pojavu bisinoze, nasuprot astmi, nije potrebna prethodna senzibilizacija, IgE protutijela nemaju patogenu ulogu. Nastavkom izloženosti bolest napreduje do te mjere da se subjektivne tegobe javljaju tijekom cijelog tjedna, a klinička slika poprima obilježja kroničnog bronhitisa, a rijetko bolest završi emfizemom.

## PROFESIONALNI KONTAKTNI ALERGIJSKI DERMATITIS

Kontaktne alergijske dermatitise (KAD) je upalna alergijska bolest kože koja nastaje kao reakcija preosjetljivosti na tvari male molekularne težine (hapteni, kontaktne alergeni). Preosjetljivost je kasnog tipa (tip IV reakcije po Coombsu i Gellu) (11).

Aktualno se ne provodi alergološko testiranje prije školovanja, odnosno zaposlenja na radnim mjestima gdje je rizik obolijevanja velik s obzirom na veliki broj poznatih alergena velikog alergogenog potencijala.

Pri razvoju kontaktnog alergijskog dermatitisa važnu ulogu igraju: kontaktne alergijske tvari, stanje zaštitnog lipidnog sloja kože, očuvanost rožnatog sloja kože, koncentracija alergena, stanje imunskog sustava (12). Za sam mehanizam nastanka bitna je interakcija alergena u epidermisu i Langerhansovih stanica, te limfocita T u dermisu. Promjene na koži mogu uslijediti pri prvom kontaktu ili se javiti kao kasna preosjetljivost nakon duže ekspozicije.

Pri dokazivanju alergijskih promjena na koži upotrebljavaju se standardni testovi.

Diferencijalno-dijagnostički za utvrđivanje profesionalne etiologije KAD važna je detaljna radna anamneza uz opis radnog mjesta te popis tvari s kojima radnik dolazi u doticaj na radu ili su u blizini njegovog radnog mjesta. Važno je precizirati dužinu trajanja kontakta i učestalost. Nadalje, važna je epidermiološka anamneza kako bi se saznalo imaju li i drugi zaposlenici slične tegobe. Kada se poznatim metodama ne utvrdi uzrok, važno je radi razumijevanja radnog procesa pregledati radno mjesto radi identifikacije neprepoznatog uzročnika, a uz to uzeti u obzir i sredstva kojima se bolesnik koristi u osobnoj higijeni (sapuni, šamponi, kreme, losioni). Potrebno je i utvrditi ima li bolesnik neke posebne navike, hobije i slično.

Dermatološki status mora obuhvatiti opis svih kožnih promjena i pri tome treba posebnu pozornost obratiti lokalizaciji te opisu izgleda i njihove proširenosti.

U profesionalnoj ekspoziciji najčešće je lokalizacija promjena na licu i rukama koji su pri radu najviše eksponirani. Dijagnostičke metode obuhvaćaju laboratorijske, biokemijske, imunološke i mikrobiološke pretrage (1).

Od testova *in vivo*, najstariji dijagnostički postupak je epikutano testiranje kojim se utvrđuje kasna celularna alergijska reakcija. Uz standardnu seriju alergena za utvrđivanje profesionalne etiologije potrebno je testirati profesionalnim alergenima specijalno pripremljenim za pojedina zanimanja kako bi sadržavali sastojke koji se u tim zanimanjima pojavljuju. Ako ne postoji standardni profesionalni alergen, potrebno je pripremiti alergene u laboratoriju (13,14).

Intradermalnim testiranjem standardiziranim alergenima poznatog kemijskog sastava i koncentracije moguće je dokazati alergijsku preosjetljivost ranog tipa u profesionalnoj ekspoziciji koja se manifestira kao urtikarija, angioneurotski edem, bronhalna astma i sl. Prvi rutinski test za alergijsku reakciju ranog tipa je *prick* test standardnim alergenima. Od testova *in vitro* koristi se test blastične transformacije limfocita (TBTL) te test inhibicije migracije limfocita (MIF).

U nekim zanimanjima profesionalni alergijski dermatitis nastaje kao kombinacija alergije i iritacije kao što je slučaj u frizera. Najčešći su alergeni peroksidi, boje za kosu, parafenilendiamin, amonijev tioglikolat, glicerol monoglikolat, šamponi, konzervansi, parfemi, esencijalna ulja, kana i dr. (13)

Građevinski radnici najčešće su preosjetljivi na kalijev bikromat, kobalt, nikal, tiuram i p-fenilendiamin. Veću incidenciju KAD pokazuje radnici u industriji plastike (epoksidi, akrilati, fenolne smole), zatim u industriji boja (konzervansi: mertiolat, femil, merkuri, nitrat, klozacetilamid). Tiskari su izloženi formaldehidu, eozinu, epoksi smolama, tinti koja sadrži pigmente raspršene u smolastim nosačima, otapalima, stabilizatorima i dr. Pekari često oboljevaju od iritativnog dermatitisa (vlaga, enzimi, voćni sokovi, gljive, bakterije) pa je takva radna sredina izuzetno nepogodna za osobe koji su atopičari, jer u njih KAD mogu izazvati antioksi-

dansi (alfatokoferol, BHA, BHT), amonijev persulfat, benzol-peroksid, aditivi (anis, cimet, đumbir, limunov sok, metil-sahalat, muškatni orah, pepermint, vanilija).

Zdravstveni se radnici zbog uporabe deterdženata i dezinficijensa, lateksa, lokalnih anestetika, lijekova, nikla, formaldehida mogu senzibilizirati na čitav niz alergena (14). Isto tako zemljoradnici i stočari mogu dobiti KAD zbog izloženosti fungicidima, pesticidima, insekticidima, herbicidima, životinjskoj dlaci, izlučevinama i drugim tvarima s kojima dolaze u dodir.

Poznavanje navedenih činjenica može znatno pomoći u usmjeravanju dijagnostičke obrade radi diferencijalne dijagnoze profesionalno izazvanih alergijskih dermatitisa, kao i skrenuti pozornost na važnost profesionalne ekspozicije za razvoj alergijskih bolesti.

#### L I T E R A T U R A

1. Lipozenčić J. Dermatitis, U: Lipozenčić J. i sur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2008, 170-9.
2. Zakon o izmjenama i dopunama Zakona o listi profesionalnih bolesti, NN 107/2007
3. Demoly P, Bousquet J. The relation between asthma and allergia rhinitis. *Lancet* 2006; 368: 711-13.
4. Christiani DC, Malo JL, Siracusa A. Uper airways involvement. In: Bernstein IL, Chang Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, eds. *Asthma in the workplace*. New York: Taylor & Francis, 2006, 785-96.
5. Togias A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1171-83.
6. Walusiak J. Occupational upper airway disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 1-6,
7. Wang DY, Niti M, Smith JD, Yeoh KH, Ng TP. Rhinitis: do diagnostic criteria affect the prevalence and treatment? *Allergy* 2002; 57: 150-4.
8. Woda BA. Hypersensitivity pneumonitis: an immunopathology review. *Arch Pathol Lab Med*. 2008; 132: 204-5.
9. Lacasse Y, Cormier Y. Hypersensitivity pneumonitis Orphanet *J Rare Dis* 2006; 1: 25.
10. Information notices on occupational diseases: a guide to diagnosis. European Commission Directorate-General for Employment, Social Affairs and Equal Opportunities F4 unit. Luxembourg, 2009,181-5.
11. Lipozenčić J. Koža (poglavlje 22) U: Šarić M, Žuškin E, ur. *Medicina rada i okoliša*. Zagreb: Medicinska naklada, 2002, 399-421.
12. Turčić P, Milavac-Puretić V, Lipozenčić J. Frequency of positive reactions to fragrance mix in Zagreb, Croatia. *Epidemiology. Basic and Clinical Pharmacology* 2009; 73 suppl 1: 105.
13. Valks R, Conde-Salazar L, Malfeito J i sur. Contact dermatitis in hairdressers, 10 year later: patch test results in 300 hairdressers (1994-2003) and comparison with previous study. *Dermatitis* 2005; vol?: 16-28.
14. Goh CL, Gan SL. Change in cement manufacturing process a cause for decline in dicromate allergy. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 51-??
15. Wallenhammar L.M, Ortengren U, Andreasson H i sur. Contact allergy and hand eczema in Swedish dentists. *Contact Dermatitis* 2000; 43: 192-???

## S U M M A R Y

### DIAGNOSTIC CRITERIA FOR OCCUPATIONAL ALLERGIC DISEASES

N. TURČIĆ and M. ZAVALIĆ<sup>1</sup>

*Commission for Disability Revision, Croatian Institute of Retirement Insurance and*

*<sup>1</sup>Croatian Institute of Occupational Health and Safety, Zagreb, Croatia*

Exposure to allergens at workplace is more frequent nowadays. The most common occupational allergic diseases with proven association of the disease and occupational exposure determining damage to function and/or morphology and confirming the disease by diagnostic workup are occupational allergic rhinitis, occupational asthma, allergic alveolitis and allergic contact dermatitis. This paper describes diagnostic algorithms of differential diagnosis to confirm the diagnosis of occupational disease and to take measures for preserving functional capacity of the employees.

*Key words:* occupational allergic rhinitis, occupational asthma, allergic alveolitis, occupational contact allergic dermatitis, diagnostic algorithm



# AKADEMIJA MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE

raspisuje

## NATJEČAJ za dodjelu nagrada

### Nagrada "Ante Šercer"

autoru iz Hrvatske za najbolji znanstveni rad objavljen u 2010. godini

### Nagrada "Borislav Nakić"

autoru iz Hrvatske mlađem od 35 godina za najbolji znanstveni rad objavljen u 2010. godini

Kandidate mogu predlagati:

- Kolegiji AMZH
- Glavni odbor AMZH
- Znanstveno-nastavna vijeća zdravstvenih fakulteta
- Hrvatski liječnički zbor i njegova strukovna društva

Prijedlozi trebaju sadržavati:

- životopis kandidata
- publikaciju koja se predlaže za nagradu
- temeljito obrazloženje i prijedlog za jednu od navedenih nagrada

Prijedloge s kompletnom dokumentacijom u tri primjerka šaljite na adresu:

**Akademija Medicinskih Znanosti Hrvatske  
- Odboru za nagrade i priznanja AMZH  
Praška 2/III, 10 000 Zagreb**

Natječajni rok traje od 15. svibnja do 31. kolovoza 2011.

O rezultatima natječaja kandidati će biti obaviješteni u roku od 60 dana nakon isteka natječajnog roka.

Sve obavijesti možete dobiti u Tajništvu AMZH,  
tel. 01/ 4640 586 ili 4828 662, fax 01/ 4828 038,  
e-mail; amzh@zg.t-com.hr ili office@amzh.hr  
www.amzh.hr

# AKADEMIJA MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE

raspisuje

## “NATJEČAJ /2012”

za prijem novih članova u slijedeće kolegije:

Kolegij internističkih znanosti - 4 člana

Kolegij kirurških znanosti - 3 člana

### Prijava treba sadržavati :

- molbu kandidata
- kratak životopis
- fotokopiju diplome doktorata znanosti
- deset najboljih znanstvenih radova „*In Extenso*” po izboru kandidata
  - popis svih objavljenih stručnih i znanstvenih radova (priložiti potvrdu Središnje knjižnice Medicinskog Fakulteta u Zagrebu o *impact factoru* i citiranosti)
- Ispunjeni upitnik - [www.amzh.hr](http://www.amzh.hr) (Novosti)

### Kandidate mogu predlagati:

- Kolegiji i Senat Akademije
- Znanstvene ustanove iz područja medicine i srodnih grana biomedicine
  - Stručna društva učlanjena u Hrvatski Liječnički Zbor ili druga liječnička stručna i znanstvena društva

NAPOMENA : Svu potrebnu dokumentaciju molimo dostaviti u tri primjerka, jer u protivnom molbe neće biti razmatrane.

Natječaj je otvoren od 15. svibnja do 31. kolovoza 2011.

Prijave slati na adresu:  
“AKADEMIJA MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE”  
“za Natječaj /2012.”  
Praška 2/III, 10000 Zagreb



# ITRAC 3<sup>®</sup>

itrakonazol



## Gljive više ne stanuju ovdje

- ⊗ provjereni sistemski antimikotik širokog spektra
- ⊗ učinkovit u pulsnoj terapiji
- ⊗ djelotvoran u liječenju sistemskih mikoza uzrokovanih *Candida* spp. i *Aspergillus* spp.

### PAKOVANJE:

4 kapsule od 100 mg

28 kapsula od 100 mg

**Sastav** Jedna kapsula sadržava 100 mg itrakonazola. **Terapijske indikacije** Ginekološke infekcije (vulvovaginalna kandidijaza), dermatološke/oftalmološke infekcije (Pityriasis versicolor, dermatomikoze, gljivični keratitis, kandidijaza usne šupljine), onihomikoza, sistemske mikoze (aspergiloza, kandidijaza, kriptokokoza, kriptokokni meningitis, histoplazmoza, sporotrihoza, parakokcidioidomikoza). **Kontraindikacije** Preosjetljivost na itrakonazol ili neki od pomoćnih sastojaka, trudnoća, istodobna primjena sljedećih lijekova: terfenadin, astemizol, mizolastin, cisaprid, dofetilid, kinidin, pimozid, simvastatin, lovastatin, triazolam, midazolam. **Posebna upozorenja i mjere opreza** Itrac 3 kapsule ne smiju koristiti bolesnici s kongestivnim zatajenjem srca ili koji u anamnezi imaju kongestivno zatajenje srca. Potreban je oprez ukoliko se istodobno koriste itrakonazol i blokatori kalcijevih kanala. Ukoliko bolesnici uzimaju i lijekove za neutralizaciju želučane kiseline, trebaju ih uzimati najmanje 2 sata nakon primjene Itrac 3 kapsula. Ne preporuča se primjena kod pedijatrijskih bolesnika. U slučaju pojave neuropatije, liječenje treba prekinuti. Potreban je oprez pri propisivanju Itrac 3 kapsula kod bolesnika koji su preosjetljivi na druge antimikotike iz iste skupine. **Nuspojave** Najčešće se prijavljuju nuspojave gastrointestinalnog podrijetla, kao što su: dispepsija, mučnina, povraćanje, proljev, bol u trbuhu i zatvor. Ostale prijavljene nuspojave uključuju: glavobolju, reverzibilni porast vrijednosti jetrenih enzima, hepatitis, menstrualne poremećaje, vrtoglavicu i alergijske reakcije (kao što su svrbež, osip, urtikarija i angioedem), perifernu neuropatiju, Stevens-Johnsonov sindrom, alopeciju, hipokalijemiju, edem, kongestivno zatajenje srca i edem pluća. **Doziranje i način uporabe** Obzirom na indikaciju, doza itrakonazola kod vulvovaginalne kandidijaze iznosi 200 mg (2xdan ili 1xdan) kroz 1-3 dana; dermatomikoza 200 (ili 100 g) 1xdan kroz 7-15 dana, gljivičnog keratitisa 200 mg 1xdan kroz 21 dan. Pulsno liječenje onihomikoze obuhvaća primjenu dvije kapsule (200 mg) dva puta na dan kroz tjedan dana. Kod infekcije noktiju na rukama preporučuju se dva pulsna terapijska ciklusa, a kod infekcije noktiju na nogama tri pulsna terapijska ciklusa. Između pojedinih pulsnih ciklusa treba proći razdoblje od 3 tjedna bez terapije itrakonazolom. U kontinuiranom liječenju onihomikoze uzimaju se dvije kapsule dnevno (200 mg) kroz 3 mjeseca. Preporučene doze i duljina primjene itrakonazola u liječenju sistemskih mikoza ovise o infekciji koja se liječi (prema uputama u originalnom pakovanju). **Ime i adresa nositelja odobrenja** BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d., Ulica Danica 5, 48000 Koprivnica, Hrvatska **Naziv i broj odobrenja za stavljanje lijeka u promet** Itrac 3 kapsule (4x100 mg): UP/I-530-09/07-02/104; Itrac 3 kapsule (28x100 mg): UP/I-530-09/07-02/105. **Način izdavanja** Na recept.

Samo za zdravstvene radnike. Ovaj promotivni materijal sadrži bitne podatke o lijeku koji su istovjetni cjelokupnom odobrenom sažetku svojstava lijeka te cjelokupnoj odobrenoj uputi sukladno članku 15. Pravilnika o načinu oglašavanja o lijekovima i homeopatskim proizvodima ("Narodne Novine" broj 118/2009). Tiskano u Hrvatskoj 2010. (D 03 09).



Briga za unutarnju  
ravnotežu je dio nas.



*Živjeti zdrav život.*

Ovaj promotivni materijal sukladan je uputama Pravilnika o načinu oglašavanja o lijekovima i homeopatskim proizvodima ("Narodne novine" broj 118/2009). Samo za zdravstvene djelatnike.

Detaljnije informacije:

KRKA-FARMA d.o.o., Radnička cesta 48/II, p.p. 205, Zagreb 10002, Telefon 01/63 12 100, 63 12 101, Faks 01/61 76 739, E-mail krka-farma@zg.htnet.hr, www.krka-farma.hr



**PLIVA**



# UPUTE AUTORIMA

Časopis ACTA MEDICA CROATICA objavljuje uvodne, izvorne radove, preglede, klinička zapažanja, osvrtne, primjere iz kontinuirane medicinske edukacije, sažetke radova s kongresa i simpozija, pisma uredništvu, prikaze knjiga i drugo. Objavljuje i tematske brojeve časopisa uz gosta-urednika. Prihvatanje kategoriziranog članka obvezuje autora da isti članak ne smije objaviti na drugome mjestu bez dozvole Uredništva.

Upute autorima u skladu su s tekstem International Committee of Medical Journals of Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (N Engl J Med 1997; 336: 305-15).

## Oprema rukopisa

Članci i svi prilozi dostavljaju se na hrvatskom jeziku u tri istovjetna primjeka i na disketi u Wordu. Rad ne smije imati više od 20 stranica, tipkanih dvostrukim proredom (najviše 30 redaka na jednoj stranici). S obje strane teksta valja ostaviti bijeli rub širine 3,6 cm.

Izvorni radovi sadrže ove dijelove: uvod, cilj rada, metode rada, rezultati, rasprava i zaključci. Uvod je kratak i jasan prikaz problema, cilj sadrži kratak opis svrhe istraživanja. Metode se prikazuju tako da čitatelju omogućuje ponavljanje opisana istraživanja. Poznate se metode ne opisuju, nego se navode izvorni literaturni podaci. Ako se navode lijekovi, rabe se njihova generička imena (u zagradi se može navesti njihovo tvorničko ime). Rezultate treba prikazati jasno i logički, a njihovu značajnost dokazati odgovarajućim statističkim metodama. U raspravi se tumače dobiveni rezultati i uspoređuju s postojećim spoznajama na tom području. Zaključci moraju odgovoriti postavljenom cilju rada.

Naslov rada, puna imena i prezimena autora, ustanova u kojoj je rad napravljen te adresa prvoga autora dostavljaju se na posebnom listu papira.

Sažetak na hrvatskom jeziku prilaže se u obimu od najviše 200 riječi na posebnom listu papira.

Prilog radu je i prošireni strukturirani sažetak (cilj, metode, rezultati, rasprava, zaključak) na engleskom jeziku (Summary) (500-600 riječi) uz naslov rada, inicijale imena i prezime autora te naziv ustanova na engleskom jeziku.

Ispod sažetka (i summary-ja) navode se ključne riječi koje su bitne za brzu identifikaciju i klasifikaciju sadržaja rada.

Tablice se prikazuju na posebnom listu papira. Moraju imati redni broj koji ih povezuje s tekstem i naslov. I svaka slika treba imati svoj redni broj prema redosljedu kojim se pojavljuje u tekstu i ime prvog autora rada. Opis slika (legenda) tiska se također na posebnom listu papira prema svom rednom broju. Fotografije se primaju crno-bijele na sjajnom papiru. Crteži se mogu izraditi tušem na bijelom papiru ili otisnuti na računalnom laserskom ili tintanom štampaču grafičkim tehnikama visoke rezolucije.

## Popis literature

Piše se na posebnom papiru s rednim brojevima prema redosljedu kojim se citat pojavljuje u tekstu. Literatura se citira prema dogovoru postignutom u Vancouveru, a za naslove časopisa treba rabiti kraticu navedenu u Index medicus.

Uz rad je obvezno priložiti izjavu o suglasnosti koautora o publiciranju rada te o nepostojanju sukoba interesa.

Članak u časopisu (navedite sve autore ako ih je 6 ili manje; ako ih je 7 ili više, navedite prva tri i dodajte: i sur.:

Smerdelj M, Pečina M, Hašpl M. Surgical treatment of infected knee contracture after war injury. Acta Med Croatica 2000; 53: 151-5.

Suplement časopisa

Djelmiš J, Ivanišević M, Mrzljak A. Sadržaj lipida u placenti trudnica oboljelih od dijabetesa. Acta Med Croatica 2001; 55 (Supl. 1): 47-9.

Knjige i monografije

Mould RF. Introductory medical statistics. Turnbridge Wells: Pitman Medical, 1976.

Guluyer AY, ur. Health indicators. An international study for the European Science Foundation. Oxford: M. Robertson, 1983.

Poglavlje u knjizi

Weinstein I, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. U: Sodeman WA, ur. Pathologic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1974, 457-72.

Disertacija ili magistarski rad

Cigula M. Aktivnosti nekih enzima u humanom serumu kao pokazatelji apsorpcije žive (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet, 1987, str. 127.

Citiranje literature objavljene u elektroničkom formatu Web

Hoffman DI, St John's Wort. 1995; [4 stranice]. Dostupno na URL adresi: <http://www.healthy.net/library/books/hoffman/materiamedical/stjhns.htm>. Datum pristupa informaciji: 16. srpnja 1998.

Morse SS. Factors in the emergence of infectious disease. Emrg Infect Dis [elektronički časopis na internetu] 1995; [24 ekrana/stranice] Dostupno na URL adresi: <http://www.cdc/god/nsidoc/EID/eid.htm>. Datum pristupa informaciji 26. prosinca 1999.

Knjiga na CD-ROM-u

The Oxford English dictionary [knjiga na CD-ROM-u]. II. izdanje. New York, N. Y: Oxford University Press, 1992.

Gershon ES. Antisocial behavior. Arch Gen Psychiatry [časopis na CD-ROM-u]. 1995; 52: 900-1.

Softver (program)

Epi Info [kompjutorski program]. Verzija 6. Atlanta, GA. Center for Disease Control and Prevention, 1994.

Radovi se šalju na adresu Uredništva časopisa. Urednički odbor šalje prispjeli rad na anonimnu recenziju (dva recenzenta). Ako recenzent predlaže promjene ili dopune rada, kopija recenzije dostavlja se autoru radi konačne odluke i ispravka teksta. Autor dobiva probni otisak rada na korekturu.

Uredništvo ne mora radove objavljivati onim redom kojim pristižu.

Rukopisi se ne vraćaju.

## NOTES FOR CONTRIBUTORS

ACTA MEDICA CROATICA publishes leading articles/editorials, original articles, reviews, case reports, annotations, examples of continuing medical education, abstracts from congresses and symposia, letters to the Editor, book reviews and other contributions. Issues dedicated to a topic chosen by guest-editors are also published. All manuscripts should be written in Croatian. Acceptance of a categorized manuscript precludes its submission/publication elsewhere.

### Manuscript preparation

All manuscripts should be submitted in Croatian in three hard copies and on diskette in Word. Original papers should not exceed 20 double space pages (maximum 30 lines *per page*).

Original papers should contain: Introduction, Objective(s), Methods, Results, Discussion and Conclusions. In the Introduction section, the issue should be clearly and concisely presented. In Objective(s), the aim of the study is briefly described. In the Methods section, the methodology, apparatus and procedures used in the study should be identified in sufficient detail to allow other workers to reproduce the results. Widely known methods need not be described but original references should be used. For drugs, generic names should be used (trade names can be mentioned in parentheses). Results should be clearly and logically presented, and their significance should be demonstrated by appropriate statistical methods. In Discussion the results obtained are discussed against the existing state of the art. Conclusions should correspond with the aim(s) set in the Objective(s).

The title, first and last name(s) of the author(s), institution(s) and address of the corresponding author should be submitted on a separate sheet of paper.

Synopsis written in Croatian should contain maximum 200 words on a separate sheet of paper.

Typescript should contain extended structured [Objective(s), Methods, Results, Discussion, Conclusion(s)] abstract (500-600 words) with title of the manuscript, initials of authors' first name(s), full last name(s) and institution(s) in English.

Below the Abstract, key words that will assist indexers in cross indexing the article should be provided.

Each table is presented on a separate sheet. Number tables consecutively in the order of their first citation in the text and supply a brief title for each. The same applies to figure legends. On the back of each figure put the name of the first author, the figure number and the «top», preferably with a soft pencil. Black-and-white glossy photographs should be submitted. Drawings should be made by Indian ink on white paper or printed by laser or ink jet printer using high resolution graphic techniques.

References are submitted on separate pages in the numbered sequence following their mention in the text. References are cited according to the «Vancouver style» proposed by the International Committee of Medical Journals Editors (N Engl J Med 1991; 324: 421-8 and BMJ 1991; 302: 338-41). The titles of journals should be abbreviated according to Index Medicus.

The manuscript must be accompanied by a statement on all authors' agreement on paper publication as well as on nonexistence of conflict of interest.

*Article in the journal* (if where are six or less authors, they should all be mentioned; if there are seven or more authors, the first three should be mentioned and the «*et al.*» should be added.

Example: Smerdelj M, Pećina M, Hašpl M. Surgical treatment of infected knee contracture after war injury. Acta Med Croatica 2000; 53: 151-5.

### *Supplement*

Djelmiš J, Ivanišević M, Mrzljak A. Sadržaj lipida u placenti trudnica oboljelih od dijabetesa. Acta Med Croatica 2001; 55 (Supl. 1): 47-9.

### *Books and monographs*

Mould RF. Introductory medical statistics. Turnbridge Wells: Pitman Medical, 1976.

Guluyer AY, ur. Health indicators. An international study for the European Science Foundation. Oxford: M. Robertson, 1983.

### *Chapter (of a book)*

Weinstein I, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. U: Sodeman WA, ur. Pathologic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1974, 457-72.

### *Disertation or MA Thesis*

Cigula M. Aktivnosti nekih enzima u humanom serumu kao pokazatelji apsorpcije žive (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet, 1987, str. 127.

*Citation of literature published in electronic format* Web, Electronic journal, Book on CD-ROM, Journal on CD-ROM, Softver (program)

Examples done in Notes for Contributors in Croatian (preceding page).

Manuscripts should be sent to the Address of the Editorial Board. Upon the receipt, the manuscript is forwarded by Editorial Board for anonymous review (two reviewers). If changes or amendments of the manuscript are proposed by the reviewer(s), a copy of the reviewer's report is sent to the author for final correction of the text. Galley proofs are sent to the author for correction.

The Editorial Board is not obliged to publish the manuscripts in order of their receipt and acceptance.

Manuscripts are not returned to the authors.



# acta medica croatica

The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia

Acta Med Croatica • Vol. 65 No. 2 • pp 73-216 Zagreb, April 2011

„Allergologic disease today“

## Table of Contents

### Leading Article

- 75 **Chronologic annotation of the development of allergology and clinical immunology in Croatia**  
*B. Čvorišćec, J. Lipozenčić, A. Stipić Marković, I. Paleček*

### Reviews

- 87 **Atopic dermatitis in children and adults**  
*J. Lipozenčić, S. Ljubojević, S. Gregurić*
- 97 **Atopy Patch Test – when is it useful?**  
*R. Jurakić Tončić, J. Lipozenčić*
- 107 **Photoallergic drug reactions**  
*Z. Bukvić Mokos, J. Lipozenčić*
- 111 **Allergologic emergencies in dermatology – diagnostic and therapeutic procedures**  
*J. Lipozenčić, B. Marinović, P. Turčić, S. Gregurić*
- 119 **Increasing incidence of angioedema without urticaria – clinical features**  
*A. Stipić Marković, M. Janžeković*
- 129 **Asthma phenotypes and disorder of the immune system homeostasis**  
*A. Stipić Marković*
- 137 **Reactions to insect stings and bites**  
*S. Ljubojević, J. Lipozenčić*
- 141 **Allergic diseases and smoking**  
*S. Popović-Grle*
- 147 **Epidemiology of allergic diseases**  
*B. Aleraj, B. Tomić*

### Clinical Observations

- 155 **Food hypersensitivity in children**  
*S. Kolaček*
- 163 **Allergic rhinitis in children**  
*D. Richter*
- 169 **Asthma in children**  
*A. Gagro*
- 181 **Rhinitis in adults**  
*L. Kalogjera*
- 189 **Management of allergic diseases**  
*E. Čeljuska Tošev, J. Lipozenčić*

### Continuous Medical Education

- 195 **The role of immunotherapy in the prevention of allergic diseases**  
*L. Lugović-Mihić, T. Duvančić*
- 203 **Diagnostic criteria for occupational allergic diseases**  
*N. Turčić, M. Zavalčić*
- 216 **Notes for Contributors**

# acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske  
Acta Med Croatica • Vol. 65 Br. 2 • Str. 73-216 Zagreb, travanj 2011.

„Alergijske bolesti danas“

## Sadržaj

### Uvodnik

**75 Kronološki osvrt na razvoj alergologije i kliničke imunologije u Hrvatskoj**  
*B. Čvorišćec, J. Lipozenčić, A. Stipić Marković, I. Paleček*

### Pregledi

- 87 Atopijski dermatitis u djece i odraslih**  
*J. Lipozenčić, S. Ljubojević, S. Gregurić*
- 97 Atopijski patch test – kada je koristan?**  
*R. Jurakić Tončić, J. Lipozenčić*
- 107 Fotoalergijske reakcije na lijekove**  
*Z. Bukvić Mokos, J. Lipozenčić*
- 111 Hitna stanja u alergologiji i dermatovenerologiji – dijagnostički i terapijski postupci**  
*J. Lipozenčić, B. Marinović, P. Turčić, S. Gregurić*
- 119 Trend povećane incidencije angioedema bez urtikarije – kliničke osobitosti**  
*A. Stipić Marković, M. Janžeković*
- 129 Fenotipovi astme i poremećaj homeostaze imunološkog sustava**  
*A. Stipić Marković*
- 137 Reakcije na ubode i ugrize insekata**  
*S. Ljubojević, J. Lipozenčić*
- 141 Alergijske bolesti i pušenje**  
*S. Popović-Grlje*
- 147 Epidemiologija alergijskih bolesti**  
*B. Aleraj, B. Tomić*

### Klinička zapažanja

- 155 Preosjetljivost na hranu u dječjoj dobi**  
*S. Kolaček*
- 163 Osobitosti alergijskog rinitisa u djece**  
*D. Richter*

**169 Astma u djece**  
*A. Gagro*

**181 Rinitis u odraslih**  
*L. Kalogjera*

**189 Liječenje alergijskih bolesti**  
*E. Čeljuska Tošev, J. Lipozenčić*

### Stalno medicinsko usavršavanje

- 195 Uloga imunoterapije u prevenciji alergijskih bolesti**  
*L. Lugović-Mihčić, T. Duvančić*
- 203 Dijagnostički kriteriji profesionalnih alergijskih bolesti**  
*N. Turčić, M. Zavalić*
- 215 Upute autorima**