

# 13. SETKÁNÍ LÉKAŘŮ ČR A SR V LITOMYŠLI ALERGIE A ALERGENY

Pátek 16. května 2014

12.00 Zahájení

12.10–12.20

Úvod: **Hypersenzitivita, alergie a další nesnášenlivosti v teorii a praxi**

Prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc, MUDr. Jiří Novák

12.25–12.40

**Roztočová hypersenzitivita, průduškové astma a klinická praxe**

MUDr. Jiří Novák. Klinická imunologie a alergologie, NZZ v Ústřední vojenské nemocnici, Praha

12.40 *Diskuze. Moderuje MUDr. Novotná*

Koreferát: **Jaká je úloha roztočové senzitivity v genezi a léčbě atopického ekzému?**

MUDr. Bronislava Novotná, PhD. Alergologie, Interní gastroenterologická klinika MU FN Brno

12.55–13.10

**Alergeny vzdušných plesní a astma**

Doc. MUDr. Peter Čižnár, PhD. 1. dětská klinika LFUK a DFNSP Bratislava

13.10 *Diskuze. Moderuje doc. Teřl*

Koreferát: **Těžké astma a plísňe**

Doc. MUDr. Milan Teřl, PhD. Klinika pneumologie a ftizeologie, FN a LF UK v Plzni

13.25–13.40

**Plísňe našich domácností a jejich odstraňování**

RNDr. Dana Hanuláková, Synlab Czech s.r.o., Laboratoř Brno – Modřice

13.40 *Diskuze. Moderuje MUDr. Macháček*

Koreferát: **Alergeničita bytových plísni**

MUDr. Pavel Macháček. Ordinance pro alergologii, klinickou imunologii a léčbu astma. Nový Jičín

13.55–14.15

**Pylové alergenů a pylová alergie**

Prof. MUDr. Martin Hrubisko, PhD. OKIA, OUSA Bratislava

14.15 *Diskuze. Moderuje prim. Krčmová*

Koreferát: **Unifikovaný či individuální výběr pylových alergenů pro kožní testy?**

Prim. MUDr. Irena Krčmová, CSc. Ústav klinické imunologie a alergologie, LF UK a FN Hradec Králové

**14.30–15.10 Přestávka**

15.10–15.25

**Hydroxid hlinitý jako adjuvans, dlouhá cesta od empirie k poznání mechanismů působení**

Prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc. Ústav klinické imunologie a alergologie, LF UK a FN Hradec Králové

*15.25 Diskuze. Moderuje prim. Daňková*

Koreferát: **Hydroxid hlinitý ve vakcínách**

Prim. MUDr. Eva Daňková, CSc. Immunia, Praha

15.40–15.55

**Kožní projevy lékové alergie**

Doc. MUDr. Karel Ettler, CSc. Kožní klinika FN a LF UK Hradec Králové

15.55–16.10

**Skryté kontaktní alergeny**

MUDr. Andrea Vocilková. Kožní ambulance, s.r.o. Praha 6 – Řepy

16.10–16.25

**Hypersenzitivní reakce na hapteny**

MUDr. Nina Benáková. Dermatovenerologická klinika, 1. LF a UK Praha a Dermato-alergologická ambulance, Immuno Flow Praha

Koreferát: Systémová reakce imunitního systému v návaznosti na procesy v kůži

Prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc. Ústav klinické imunologie a alergologie, LF UK a FN Hradec Králové

*16.25 Panelová diskuze: Kožní hypersenzitivní reakce v praxi. Moderuje doc. Ettler*

16.45–17.00

**Hypersenzitivita, intolerance a alergie na potravinová aditiva**

MUDr. Květuše Ettlerová. Alergologie a klinická imunologie s.r.o., Hradec Králové

*17.00 Diskuze. Moderuje Doc. Teřl*

Koreferát: **Vedlejší alergeny jako hlavní zdroj potíží**

Doc. MUDr. Milan Teřl, PhD. Klinika pneumologie a ftizeologie, FN a LF UK v Plzni

**17.15 Ukončení odborného programu prvního dne**

**19.15 Divadelní představení – „Biostory“. Divadlo MALEhRY, Brno**

**20.30 Večer na zámku**

## Sobota, 17. května 2014

7.30–8.15

**Workshop pro přihlášené: Kožní testy na alergii.** (Kožní testy lege artis a v praxi, výpovědní hodnota)

MUDr. Luděk Hochmuth, Ambulancia alergologie a klinické imunologie, II. Interná klinika FN sP F.D. Roosevelta, Banská Bystrica

8.30–8.45

**Nealkoholová rizika alkoholických nápojů**

Doc. MUDr. Milan Teřl, PhD. Klinika pneumologie a ftizeologie, FN a LF UK v Plzni

8.45 *Diskuze. Moderuje MUDr. Ettlerová*

Koreferát: **Poznámky k alergii na pivo a víno**

MUDr. Květuše Ettlerová. Alergologie a klinická imunologie s.r.o., Hradec Králové

9.00–9.15

**Teorie a praxe hypersenzitivity na včelu a vosu**

MUDr. Bronislava Novotná, PhD. Alergologie, Interní gastroenterologická klinika MU FN Brno

9.15 *Diskuze. Moderuje prof. Hrubíško*

Koreferát: **Novinky o alergii a hypersenzitivě na hmyz blanokřídlý**

MUDr. Martina Vachová, Ústav imunologie a alergologie. FN a LF Plzeň

9.30–9.45

**Diagnostické využití IgE protilátek proti alergickým extraktům a alergickým komponentám**

Prof. MUDr. Martin Hrubíško. PhD, OKIA, OUSA Bratislava

9.45 *Diskuze. Moderuje MUDr. Novotná, Brno*

Koreferát: **Komponentová diagnostika**

Mgr. Iveta Zapletalová, IFCOR-99, Blansko

**10.00–10.30 přestávka**

10.30–10.45

Prof. MUDr. Jan Janda, CSc. Pediatrická klinika 2. LF Praha – Motol, prof. MUDr. Miloš Velemínský, CSc. Zdravotně sociální fakulta JU České Budějovice.

**Nadbytek soli škodí dětem i dospělým**

10.45 *Diskuze. Moderuje prof. Janda*

11.00–11.20

**Strach – od dinosaurů po modlitbu**

MUDr. Radkin Honzák, CSc. Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK Praha; IKEM, Praha; Psychiatrická léčebna Praha-Bohnice

11.20 *Diskuze. Moderuje MUDr. Honzák*

11.30–11.45

**Alergie na kočku, psa, hlodavce a další savce**

MUDr. Sáva Pešák, Doc. MUDr. V. Thon, Ph.D., ÚKIA LF MU a FN u sv. Anny, Brno

MUDr. M. Lenart, OAI, Uherský Brod. Mgr. J. Havlásek, BioVendor a.s., Brno

*11.45 Diskuze. Moderuje MUDr. Novák*

**Koreferát: Zvířaty v bytě a sekundární prevence alergie**

MUDr. Jiří Novák. Klinická imunologie a alergologie, NZZ v Ústřední vojenské nemocnici, Praha

12.00–12.30

**Panelová beseda o alergii a hypersenzitivě**

Předsedá prof. Hrubíško, dále doc. Ettler, prof. Krejsek, Dr. Novák, Dr. Novotná

Souhrn z konference a úvod k besedě: prof. Hrubíško

**12.30 Zakončení.** Prof. Janda, MUDr. Novotná, prof. Krejsek, prof. Hrubíško, doc. Ettler, MUDr. Novák

*Koreferáty jsou zařazeny jako první diskuzní vstup po přednášce. Délka do 5 minut.*

## OBSAH

Hypersensitivita, alergie a další nesnášenlivosti v teorii a praxi .....	9
MUDr. Jiří Novák. Alergologie – imunologie, NZZ v Ústřední vojenské nemocnici, Praha Prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc. Ústav klinické imunologie a alergologie, LF UK a FN Hradec Králové	
Roztočová hypersenzitivita, průduškové astma a klinická praxe.....	13
MUDr. Jiří Novák. Alergologie – imunologie, NZZ v Ústřední vojenské nemocnici, Praha	
Jaká je úloha roztočové senzitivity v genezi a léčbě atopického ekzému? .....	23
MUDr. Bronislava Novotná, Ph.D. Alergologie, interní gastroenterologická klinika MU, FN Brno	
Alergeny vzdušných plesní a astma.....	29
Doc. MUDr. Peter Čižnár, PhD. 1. detská klinika LFUK a DFNSP Bratislava	
Plísně našich domácností a jejich odstraňování .....	33
RNDr. Dana Hanuláková, Synlab Czech s.r.o. Laboratoř Brno – Modřice	
Alergenicitu bytových plísní .....	39
MUDr. Pavel Macháček. Ordinance pro alergologii, klinickou imunologii a léčbu astma, Nový Jičín	
Hydroxid hlinitý jako adjuvans, dlouhá cesta od empirie k poznání mechanismů působení .....	45
Prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc. Ústav klinické imunologie a alergologie, LF UK a FN Hradec Králové	
Hydroxid hlinitý ve vakcínách .....	51
Prim. MUDr. Eva Daňková, CSc. Immunia, Praha	
Skryté kontaktní alergeny .....	55
MUDr. Andrea Vocilková. Kožní ordinace – MUDr. Andrea Vocilková, spol. s r.o., Praha 6 – Řepy	
Hypersenzitivní reakce na hapteny .....	59
MUDr. Nina Benáková. Dermatovenerologická klinika 1. LF UK Praha a Dermato-alergologická ordinace Immuno Flow Praha	
Hypersenzitivita, intolerance a alergie na potravinová aditiva .....	63
MUDr. Květuše Ettlerová. Alergologie a klinická imunologie s.r.o., Hradec Králové	
Kožní testy na alergii. (Testy lege artis a v praxi, výpovědní hodnota) .....	75
MUDr. Luděk Hochmuth. Ambulancia alergologie a klinické imunologie, II. interná klinika FN sP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica.	
Nealkoholová rizika alkoholických nápojů .....	79
Doc. MUDr. Milan Teřl, PhD., Klinika pneumologie a ftizeologie, FN a LF UK v Plzni	

Teorie a praxe hypersensitivity na včelu a vosu .....	83
MUDr. Bronislava Novotná, PhD. Alergologie, Interní gastroenterologická klinika MU FN Brno	
Novinky o alergii a hypersensitivě na hmyz blanokřídlý .....	91
MUDr. Martina Vachová. Ústav imunologie a alergologie, FN a LF Plzeň	
Komponentová diagnostika .....	95
Mgr. Iveta Zapletalová, IFCOR-99, Blansko	
Nadbytek soli škodí dětem i dospělým .....	119
*Prof. MUDr. Jan Janda, CSc. a **Prof. MUDr. Miloš Velemínský, CSc. *Pediatrická klinika 2.LF v Motole, V úvalu 84, 150 06 Praha 5 **Zdravotně sociální fakulta JU České Budějovice. Česká pediatrická společnost CLS JEP.	
Strach – od dinosaurů po modlitbu .....	123
MUDr. Radkin Honzák, CSc. Ústav všeobecného lékařství 1.LF UK Praha; IKEM, Praha; Psychiatrická léčebna Praha – Bohnice.	
Alergie na kočku, psa, hlodavce a další savce .....	127
MUDr. S. Pešák, Doc. MUDr. V. Thon, Ph.D., ÚKIA LF MU a FN u sv. Anny, Brno MUDr. M. Lenart, OAI, Uherský Brod. Mgr. J. Havlásek, BioVendor a.s., Brno	







# **Hypersenzitivita, alergie a další nesnášenlivosti v teorii a praxi**

MUDr. Jiří Novák. Alergologie – imunologie,  
NZZ v Ústřední vojenské nemocnici, Praha  
Prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc. Ústav klinické imunologie  
a alergologie, LF UK a FN Hradec Králové



## Hypersenzitivita, alergie a další nesnášenlivosti v teorii a praxi

**MUDr. Jiří Novák. Alergologie – imunologie, NZZ v Ústřední vojenské nemocnici, Praha**  
**Prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc. Ústav klinické imunologie a alergologie, LF UK a FN Hradec Králové**

Odlišení alergické reakce od jiných přecitlivělostí může být nesnadné, pro léčbu je však důležité. Vývoj může směřovat ke zrušení pojmů idiosynkrazie a intolerance při ponechání všeobsahujících senzitivita a alergie.

**I. Senzitivita (hypersenzitivita).** Reakce **přecitlivělosti** na imunitním nebo neimunitním podkladě. Vyvolává ji kontakt s definovaným cizorodým podnětem v dávkách většinou malých, které jsou nesenzitivními osobami tolerovány. Je provázená projevy onemocnění. Při opakovaném kontaktu s podnětem má stejný průběh.

**Alergie.** Pokud je senzitivní reakce započata specifickým imunitním mechanismem, nazývá se alergie. Senzitivita je tedy obecnější pojem než alergie. Příklad: hypersenzitivita na nesteroidní antirevmatika versus alergie na nesteroidní antirevmatika.

**Anafylaxe.** Těžká, život ohrožující, generalizovaná nebo systémová hypersenzitivní reakce. Může být alergické, nealergické imunitní nebo neimunitní povahy.

**II. Idiosynkrazie.** Nesnášenlivost převážně léků nebo potravin. Jde o neobvyklou reakci, která nesouvisí s farmakologickým účinkem léku ani s alergií či jinými imunitními mechanismy. Pojem idiosynkrazie není přesně vymezen a často není zřejmé, jak se odlišuje od intolerance nebo neimunní senzitivace.

**III. Intolerance.** Pojem, používaný zejména u reakcí na potraviny nebo jejich složky. Nejde o reakce toxické ani alergické. Podle zaběhaného smyslu nemusí, ale mohou být imunitního, resp. autoimunitního původu. Patří mezi ně i celiakie nebo třeba nesnášenlivost laktózy. Pojem intolerance je širší než idiosynkrazie a také není přesně vymezen. Bývá zahrnut i v termínu senzitivita, názvosloví není v tomto směru jednoznačné.

**IV. Toxická reakce.** Reakce způsobená toxickou látkou, která působí na zdraví škodlivě svým chemickým nebo biologickým, neimunitním mechanismem. Účinek závisí zejména na toxicitě a množství působící látky, která při toxické dávce může poškodit každého jedince.

### Alergické a nealergické reakce – rozdělení.

I. Hypersenzitivita (= přecitlivělost): Opakovatelná odezva na netoxické množství určité látky.
Ia. Hypersenzitivita nealergická: Přecitlivělost na imunitním nebo neimunitním podkladě.
Ib. Alergie: Hypersenzitivita, započatá specifickým imunitním mechanismem.
Ib1. Alergie zprostředkovaná buňkami – lymfocyty.
Ib2. Alergie zprostředkovaná protilátkami.
a. Alergie zprostředkovaná protilátkami typu IgE (I. typ alergie, časný typ).
β. Alergie zprostředkovaná protilátkami typu IgG.
Ic. Anafylaxe: Těžká, generalizovaná nebo systémová hypersenzitivní reakce.
II. Idiosynkrazie: Většinou individuální nesnášenlivost léků nebo potravin. Na jejím vzniku se nepodílí alergický nebo jiný imunitní mechanismus, ani farmakologické účinky léků.
III. Intolerance: Nesnášenlivost. Pojem širší než idiosynkrazie, není přesně vymezen.
IV. Toxická reakce: Otrava. Postihuje každého jedince v závislosti na dávce toxické látky.

Převzato z [www.alergieimunita.cz/slovník](http://www.alergieimunita.cz/slovník).



# **Roztočová hypersenzitivita, průduškové astma a klinická praxe**

MUDr. Jiří Novák. Alergologie – imunologie,  
NZZ v Ústřední vojenské nemocnici, Praha



## **Roztočová hypersenzitivita, průduškové astma a klinická praxe**

**MUDr. Jiří Novák. Alergologie – imunologie, NZZ v Ústřední vojenské nemocnici, Praha**

Vývoj poznatků o světě roztočů a jejich biologicky i chemicky aktivních produktech s velkým imunogenním potenciálem je strhující. Přes svůj velký teoretický dopad by však neměl odvádět naši pozornost od bazálních klinických informací o praktickém významu roztočových alergenů a jejich odstraňování z domácího prostředí. Je bezpečně prokázáno, že alergie na roztoče a expozice k jejich alergenům může souviset s průběhem astmatu, rhinitis, conjunctivitis, atopického ekzému, zkřížených potravinových alergií a vzácněji i s anafylaxií.

Identifikace alergií a kontrola expozice alergenům s kauzálním vztahem k alergickým onemocněním byly od nepaměti významnou součástí jejich léčby. Určení příčinných alergenů se sezonními nebo epizodickými projevy onemocnění bývá někdy snadné a jednoznačné, např. u některých případů pylové alergie nebo anafylaktické reakce na hmyz. Naproti tomu se příčinná souvislost celoročně a každodenně působících alergenů s chronickými respiračními nemocemi prokazovala vždy obtížněji. Roztočové alergeny jsou zde typickým příkladem.

### **Současnost začíná historií**

Výzkum účinků bytového prachu s dříve neznámou složkou roztočů z čeledi Pyroglyphidae má již stoletou historii. Význam bytového prachu u astmatu poprvé oficiálně zhodnotil R.A. Kern v roce 1921 a doporučoval astmatikům jeho odstraňování. První studii tohoto druhu v bezprašné komoře provedl Storm-von Lauwen v roce 1929 a uváděl klinické zlepšení u mnoha astmatiků. Podobný experiment provedl G. A. Rost v roce 1932 u pacientů s atopickým ekzémem a také dokládal výrazné zlepšení klinického nálezu. Tato i pozdější pozorování jsou cenná také tím, že účinek eliminace bytových alergenů tehdy nemohl být zastírán jinou účinnou léčbou, například kortikosteroidy.

### **Studie s přestěhováním alergiků do hypoalergenního prostředí**

V 70. až 90. letech dvacátého století byly provedeny důležité studie, jejichž základem bylo dočasné přestěhování astmatiků s alergií na roztoče do hypoalergenního prostředí v sanatoriích nebo nemocnicích. Vedly k jednoznačným léčebným úspěchům se zlepšením symptomů astmatu, bronchiální hyperreakivity i snížení IgE proti roztočům. Jejich hlavními autory byli např. Boner (*J Allergy Clin Immunol* 1993), Platts Mills (*Lancet* 1982), Kerrebijn (*Royal Vangorcum Assen* 1970) a Vervloet (*J Allergy Clin Immunol* 1982). Ve stejných studiích byly definovány koncentrace roztočových alergenů, které již mohou vést k navozování astmatických symptomů. Takováto hraniční hodnota je např. pro Der p1 0,5 ug/gram bytového prachu a protiroztočová opatření by měla mít za cíl dostat se pod tuto hodnotu.

### **Studie s redukcí roztočových alergenů v bytech pacientů**

Druhý typ studií klinické účinnosti eliminace roztočových alergenů se realizoval v bytech pacientů. Všechny by měly být posuzovány podle dvou základních kritérií:

1. Vedla protiroztočová opatření k významnému snížení koncentrace jejich alergenů v domácím prostředí?
2. Bylo snížením expozice k alergenům dosaženo signifikantního zlepšení symptomů a objektivních nálezů?

V části z publikovaných studií, cílených na eliminaci roztočových alergenů při léčbě astmatu, nebylo snížení jejich množství v bytovém prachu dosaženo. Hodnocení takových prací potom

postrádá smysl a jejich zařazování do meta-analýz je kontraproduktivní. K dispozici jsou však také kvalitní studie s dosažením významného snížení koncentrace roztočových alergenů. Právě v nich došlo k výraznému ústupu klinických symptomů astmatu. Navíc zde byly **opakovaně potvrzeny předchozí důležité nálezy zlepšení bronchiální hyperreaktivity u astmatiků s roztočovou alergií**. Nejvýznamnější z těchto studií jsou uvedeny v tabulce 1.

**Tab. 1.** Kontrolované jednorocní studie u astmatiků s měřením bronchiální reaktivity, ve kterých bylo dosaženo významného snížení roztočových alergenů v bytovém prostředí.

Vysvětlivky: BHR – bronchiální hyperreaktivita, \*zlepšení statisticky signifikantní, \*\*zlepšení statisticky vysoce signifikantní

Autor studie	Zdroj	Metoda opatření	Redukce roztočových alergenů	Primární cíl
Murray AB.	Pediatrics 1983	Fyzikální bariéry	++	BHR**
Ehnert B.	JACI 1992	Fyzikální a tanát	++	BHR**
V Heide S.	Eur Resp J 1997	Fyzikální opatření	++	BHR*
Valshaw MJ.	J Med 1986	Fyzikální bariéry	++	PEF**, BHR**
Hut T.	JACI 2001	Tepelné ošetření	++	BHR*

### Výsledky některých novějších studií

Po výše uvedených studiích, které udaly směr vývoje alergologie a léčby alergického astmatu, následovaly další, potvrzující předchozí výsledky. Z nich vynikla *Morganova multicentrická studie* ze sedmi amerických měst (1), pozoruhodné však byly i práce dalších autorů. Například *dánská*, prospektivní, placebem kontrolovaná a dvojité zasklená studie dosáhla vynikajících výsledků v léčbě astmatu u dětí ve věku 6–15 let (2). Pro tuto studii je charakteristický důsledný výběr pacientů s roztočovou alergií, pozitivním specifickým bronchoprovokačním testem roztočovými alergeny a významnou koncentrací roztočových alergenů v bytě. Jejich průměrná redukce dosáhla poklesu Der p1 + Der f1 + Der m1 z hodnot 15,6 ug/g na 1,45 ug/g v prachu z matrací. Skutečnost, že je možné snížit hodnoty roztočových alergenů v bytech na zanedbatelné hodnoty, prokázal také v *Manchesterské studii* prof. Custovic. Eliminace roztočů dnes nepatří mezi opatření primární prevence alergie a astmatu. Přesto je zajímavé, že v Custovicově studii razantní snížení hodnot Der p1 + Der f1 až na jednotky ev. desítky ng/m<sup>2</sup> vedlo u kojenců do 1 roku života k více než pětinasobnému poklesu výskytu hvízdavého dýchání provokovaného zátěží (3). Podle názoru autora tohoto sdělení bychom se měli vrátit také k analýze pozitivních výsledků preventivní Kanadské studie a studie Isle of Wight, dnes již po 18 letech (!), které vybočují z dnešního pohledu na prevenci alergie. Nabízí se totiž otázka, zda platí principy prevence uniformně pro všechny druhy alergenů (a populací), byť s velmi rozmanitými vlastnostmi.

### Závěry z eliminačních studií

Z prací, které redukcí roztočových alergenů dosáhly zlepšení již probíhajícího astmatu, byly vyvozeny následující závěry:

1. Pokud mají být opatření k redukcí roztočových alergenů účinná, je třeba je primárně založit na fyzikálních a nikoli chemických metodách.
2. K významnému snížení množství roztočových alergenů vede nejlépe celý doporučený komplex opatření a méně již jednotlivé úkony.
3. Základem úspěšného postupu jsou na prvním místě důsledná opatření v ložnici.
4. V případě roztočů bytového prachu narůstá riziko senzitivace, onemocnění i výskytu sympto-



mů lineárně s koncentrací roztočových alergenů v bytě. Proto má zásadní význam výchozí hodnota i stupeň redukce množství roztočových alergenů (tab. 2).

5. Je pravděpodobné, že astmatici dětského věku, a obzvláště s kratším průběhem onemocnění, mají větší vyhlídky na klinický prospěch z protiroztočových opatření než starší pacienti s dlouhodobým chronickým zánětem.
6. Bez podrobné slovní i písemné edukace protiroztočových opatření a osvětlení problému v celé šíři je naděje na úspěch malá. Časové nároky na lékaře i pacienta jsou zde značné.

**Tab. 2.** Klinický význam koncentrace alergenu Der p1 v bytovém prachu. Z uvedeného vyplývá, že snížení Der p1 (např. z 8 ug/g na 5 ug/g prachu) může být sice statisticky významné, ale nemusí být významné klinicky.

Koncentrace Der p1	Klinický význam
0,5 ug/gram prachu	Hraniční
0,5 - 2 ug/gram prachu	Mírně významná
2 - 10 ug/gram prachu	Významná
> 10 ug/gram prachu	Vysoce významná

### Woodcockova studie – změna postoje k roztočovým alergenům?

Snížení expozice roztočovým alergenům se stalo racionální a přijatou součástí léčby roztočových alergií. Pochybnosti, které v tomto směru v posledních deseti letech vznikly, vycházely zejména z kontrolované, dvojitě zaslepené, randomizované studie pneumologa prof. Woodcocka z roku 2003 (4). Byli v ní sledováni dospělí astmatici, léčení již v době před zařazením inhalačními kortikosteroidy. Soubor byl velmi heterogenní, např. rozptyl dávek budesonidu byl čtyřicetinasobný: 200 – 8 000 (!) ug/den při mediánu 1000 ug denně. Dalším kritériem pro zařazení byla každodenní léčba inhalačními  $\beta$ 2 agonisty SABA, užívanými minimálně v dávce 1 x denně 100 ug. Podle inklusních kritérií tedy šlo převážně o případy nekontrolovaného perzistentního astmatu těžšího stupně. Aktivní skupina obdržela povlaky lůžka nepropustné pro roztočové alergen, kontrolní bavlněné placebo. Primárním cílem studie bylo porovnání maximální výdechové rychlosti *PEFR* mezi aktivní a placebovou skupinou po půl roce používání povlaků. Druhým sledovaným parametrem bylo *vysazení léčby inhalačními kortikosteroidy ve druhé polovině roku trvání studie*. U žádného z uvedených dvou kritérií úspěšnosti léčby nebyl zjištěn signifikantní rozdíl mezi aktivní a placebovou skupinou.

### Může jedna studie zvrátit výsledky stoletého vývoje alergologie?

Uvedená Woodcockova studie byla opakovaně a více autory podrobena tvrdé kritice pro celou plejádu zásadních nedostatků. K léčebnému úspěchu vést ani nemohla, protože zde *nebyla splněna základní podmínka* – snížení koncentrace roztočových alergenů v lůžku pacientů. K podstatnější redukci alergenů projekt studie vlastně ani nesměřoval, protože pacienti nebyli tímto směrem edukováni. Kromě povlaků jim nebyla žádná protiroztočová opatření doporučována. Jako jediné funkční kritérium byl vyšetřován *PEFR*, který jako hrubě orientační marker účinnosti léčby astmatu sebou nese řadu známých problémů a nepřesností a nelze ho proto považovat za dostatečně citlivý indikátor zlepšení astmatu (Zapletal). Vhodnější spirometrická vyšetření nebyla prováděna, také ne vyšetření bronchiální reaktivity. Podobně málo citlivým druhým parametrem je vysazení léčby inhalačními kortikosteroidy, obzvláště ve sledovaném období za 7–12 měsíců od zavedení protiroztočových povlaků. Dalo by se vůbec očekávat, že s úpravou prostředí může pokročilý chronický zánět u perzistentního astmatu těžšího stupně

odeznít takovou rychlostí, že to v uvedeném časovém limitu umožní vysazení inhalačních kortikosteroidů, převážně ve vysokém či středním dávkování? Takové tempo redukce léčby je i v rozporu se všemi schválenými konsenzy a principem stupňovité léčby astmatu. Téměř kuriozitou, obzvláště pro studii, která by měla být klíčovou, je skutečnost, že o změnách kortikosteroidní léčby rozhodoval střední zdravotnický personál. Dalším faktorem znehodnocujícím Woodcockovu studii je absence vyšetřování senzitivity na bytové alergeny kočičí, psí a plísňové, které mohou rozhodujícím způsobem průběh astmatu ovlivňovat. Udivujícím zjištěním také bylo, že pacienti byli zařazeni do studie pouze na základě jimi vyplněného dotazníku a před zařazením jim nebyly provedeny kožní testy na roztočovou alergii. Do studie byli zahrnuti také pacienti s nealergickým astmatem, kteří byli „léčeni“ protiroztočovými povlaky.

### **Reakce alergologů a konsenzů na Woodcockovu studii**

Na výroční konferenci americké AAAI jsme mohli být svědky ostrého vystoupení prof. Platts – Millse proti Woodcockově studii, které bylo plénem akceptováno a předsedající prof. Woodcock nevznesl žádné argumenty na obhajobu své práce. I ostatní početní přítomní s mnoha vrcholnými zástupci alergologie odešli s přesvědčením, že Woodcockova studie nemá žádnou výpočetní hodnotu o klinické účinnosti eliminace roztočových alergenů. Prof. Platts-Mills a další významní odborníci také publikovali řadu přesvědčivých článků o zásadních nedostacích Woodcockovy studie (5, 6). Přesto všechno získávala tato práce až do současnosti nejasným mechanismem na publicitě. Např. pro ČR bylo až neobvyklé, že prakticky současně se zveřejněním Woodcockovy studie o ní vyšel v Lékařských listech tendenční článek oslavného charakteru, jehož anonymní autor zřejmě ani nebyl s to zakrýt své nadšení z vyhlídky, že protiroztočová opatření již nebudou doporučována (7).

Ani detailní osvětlení více než problematického designu, metodiky i interpretace Woodcockovy studie nezabránilo tomu, aby byla opakovaně citována jako „důkaz nefunkčnosti protiroztočových intervencí u astmatiků“. S odvoláním na tuto práci a Gotzscheho meta-analýzy již nejsou protiroztočová opatření jednoznačně podporována v doporučení GINA, zatímco např. americký NAEPP-EPR 3 je doporučuje.

### **Co vyplývá z Gotzscheho meta-analýzy?**

S pozitivními výsledky komplexních protiroztočových opatření u alergického astmatu kolidovala série opakovaně aktualizovaných čtyř Gotzscheho meta-analýz z Cochranovy databáze, vyjadřující k významu redukce roztočových alergenů negativní postoj (8). I tyto meta-analýzy byly často kritizovány, a to právě těmi nejvýznamnějšími alergology, jako prof. Wood, Eggleston, Platts –Mills, Boner, O'Connor, De Blay, Kopp, Nigemann (9, 10). Jinými autory však byly zase naopak používány jako argument při tvorbě guidelines o astmatu. Jejich zásadní nedostatky spočívají v nesprávném výběru nekvalitních studií, často s nevhodnými protiroztočovými opatřeními, a tudíž bez dosažení významného poklesu hladin roztočových alergenů. Prof. Boner dokonce upozorňuje na zařazování studií s postupy, které koncentraci roztočových alergenů v bytě zvyšují. Kritici dále upozorňovali na využívání nevhodných vyšetření při současném nezohledňování velmi důležité bronchiální reaktivity. Sám autor Gotzsche v poslední meta-analýze z r. 2008 přiznává, že mnoho zařazených studií má velmi nízkou kvalitu (11).

Další slabina Gotzscheho meta-analýz spočívala v nezařazování studií kvalitních. Při zkoumání, dodatečném zařazení studií s protiroztočovými fyzikálními opatřeními nastalo signifikantní zlepšení výsledků (Wood). Pro tyto meta-analýzy je také příznačná naprostá heterogenita zařazených studií – jinými slovy srovnávání nesrovnatelného. Prof. Platts-Mills své velmi kritické hod-

nocení zakončuje slovy: „Závěr Woodcockovy práce s negativní odpovědí na otázku, zdali *jedna izolovaná protiroztočová intervence* může vést ke zlepšení souboru nealergických i alergických astmatiků, není překvapením. Je však udivující, že studie s takovými nedostatky jsou zařazovány do metaanalýz prací o účinnosti protiroztočových opatření“ (12). Stejně tak je nejasné, jak se na Woodcockovu studii a Gotzscheho meta-analýzy může odvolávat doporučení GINA.

Je nutno také upozornit, že již i novější metaanalýza Cochrane Revue z r. 2012 provedená Nurmatovem potvrzuje *komplexní* opatření proti roztočům jako účinné u alergické rýmy (13).

### **Základní léčebný postup u alergických onemocnění**

Jedním ze základních a přirozených postupů v medicíně je doporučení *vyhýbat se příčinám onemocnění*. Skutečnost, že bytový prach se svými alergeny pacientům potíže způsobuje, se dá často zjistit již odebráním anamnézy. Mnoho lékařů zná z praxe problémy, které nezřídka roztočovým alergikům nastávají při pobytu v lůžku. Zejména jde o nosní obstrukci, kašel a astmatické dušnosti, jejichž vyvolávající příčinou roztočové alergeny často bývají. Pediatr si také snadno vybaví ještě častější situaci – sípající děti při hře spojené se zvířením prachu, avšak pouze v domácím prostředí, kdy podobnou činnost v prachu venkovním snáší dítě podstatně lépe. Nejvíce obávané je dovádění v lůžku se starými peřinami či na koberci (často u babičky). Jde o situace pro roztočové astma natolik charakteristické, že v uvedených případech již nelze roztoče bytového prachu mezi možnými příčinami potíží opomenout. Potřebuje potom lékař v uvedených případech vůbec nějaké studie k tomu, aby dospěl k závěru, že popsanému astmatikovi může bytový prach se svými alergeny vadit a že je třeba je odstraňovat? Mají se snad rodiče dětského astmatika odrazovat od logických opatření k redukci bytových alergenů jenom proto, že u zcela jiných nemocných s odlišnými konstelacemi etiopatogenetických faktorů, odlišného věku a tím i jiného stadia a stupně onemocnění a ještě k tomu ve studiích s velmi problematickou metodikou to v průměru signifikantně „nevyšlo“? Pokud má zvítězit technokratický postup nad individuální rozvahou o pacientovi a slepá víra v meta-analýzy nad kritickým medicínským myšlením, tak ano.

### **Protiroztočová opatření a léčba alergického astmatu v dnešní praxi**

Zavádění nesprávných závěrů z prací Woodcocka a Gotzscheho do klinické praxe ji po vypuštění edukace o protiroztočových opatřeních zjednodušuje a zrychluje. Také „klienty nezatežuje“ režimovými opatřeními. Současně však zbavuje pacienty s roztočovým astmatem možnosti kauzální léčby a možného snížení dávek protizánětlivých farmak, případně i jejich vysazení. Touto cestou klesá i zájem o problematiku roztočové alergie jako takové a převládá tendence k bagatelizaci významu protiroztočových opatření. Přitom bylo prokázáno např. precizní, prospektivní, kontrolovanou studií Halkenové, že dostatečná redukce alergenů u dětských roztočových astmatiků umožňuje razantní snížení dávek inhalačních kortikosteroidů (IKS). V této studii byly v aktivní skupině během 12 měsíců dávky IKS zredukovány průměrně na polovinu výchozích hodnot, takže ¾ pacientů inhalovaly maximálně 100 ug IKS denně (2). V důsledku jednostranné výchovy alergologů se však v naší praxi naopak prosadila, v rozporu se všemi konsenzy, přehnaná farmakoterapie astmatu na úkor reálné možnosti účinky léků podpořit způsoby léčby, které nejsou na recept. Odklon od využívání i nelékových léčebných postupů je v ČR obzvláště varovný právě v době, kdy **výbor ČSAKI a někteří činovníci ČIPA schovávají hlavu do písku před dodanými údaji o excesivním přeléčování dětských astmatiků** (a dokonce i dětí bez astmatu) inhalačními kortikosteroidy a jejich kombinacemi s LABA (14). Podle stejné analýzy nejsou v ČR doporučovány takové postupy proti roztočům bytového prachu, které by alespoň připomínaly současný stav poznatků (14). Lékaře matou mylné informace o roztočích, u nás

často šířené, a to dokonce z úst alergologů:

**Omyl č. 1.:** „Opatření proti roztočům nemohou být léčebně účinná“.

**Omyl č. 2.:** „Dostatečné odstranění roztočových alergenů z bytu není uskutečnitelné“.

**Omyl č. 3.:** „Doporučování čističek vzduchu k odstraňování roztočových alergenů“.

**Omyl č. 4.:** „Častým zdrojem roztočů bytového prachu jsou ptáci hnízda a jejich alergenů se proto také nacházejí ve vzduchu v otevřených prostorách vně bytů“. Ve skutečnosti jde o jiné roztoče než z rodu Pyroglyphidae, s minimální patogenitou.

## Resumé

Na základě problematických studií by se neměl měnit trend alergologie, vycházející z četných a rozsáhlých, desítky let probíhajících výzkumů. Eliminace alergenů zůstává základním způsobem léčby i u alergických pacientů s chronickou rýmou, průduškovým astmatem a atopickým ekzémem. Úspěšnost této léčby vyžaduje předchozí stanovení specifické senzitivity kožními testy, případně i protilátkami IgE, systematickou edukaci a písemný plán snížení expozice k alergenům. Jde o cestu, která může omezit přehnaně rozbujeleou farmakoterapii nejen astmatu, ale i dalších alergických nemocí v ČR. Úspěch bude záležet na získání pacienta ke spolupráci.

Na závěr je třeba si připomenout slova dřívějšího předsedy Americké akademie pro alergii, astma a imunologii:

**Ve světě, v kterém značná část populace denně užívá tablety či inhalátory, bychom měli plně využít výhody léčebné strategie proti bytovým alergenům, která může být realizována snadno a bez nežádoucích účinků. U astmatu se takto mohou zlepšovat symptomy i bronchiální hyperreaktivita a lze tak snižovat závislost na farmakoterapii.**

prof. Thomas A.E. Platts-Mills

## Literatura:

1. Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla ES et al. Results of a Home-Based Environmental Intervention among Urban Children with Asthma. *N Engl J Med* 2004; 351: 1068–1080.
2. Halcken S., Host A., Niklassen U et al. Effect of mattress and pillow encasings on children with asthma and house dust mite allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111 (1): 169–176).
3. Custovic A, Simpson BM, Simpson A et al.: Effect of environmental manipulation in pregnancy and early life: Effect on respiratory symptoms and atopy during first year of life: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 188-193
4. Woodcock A, Forster L, Mattheis E et al. Control of Exposure to Mite Allergen and Allergen – Impermeable Bed Covers for Adults with Asthma. *N Engl J Med* 2003; 349: 237–246.
5. Platts-Mills TAE. Allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113 (3): 388–391.
6. Platts-Mills TAE. The role of intervention in establish allergy: Avoidance of indoor allergens in the treatment of chronic allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113 (3): 388–391.
7. Anonymous: Vyplatí se astmatikům investovat do nepropustných povlaků na matrace ?

Lékařské listy 2003, č. 35.

8. Gotzsche PC, Johansen HK, Schmidt LM, Burr LM. House dust mite control measures for asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; 4 CVD001187.
9. Kopp. V.M., Niggemann B., Forster J.: House dust mites allergy: complete removal of the provoking allergen is a primary therapeutic approach. *Allergy* 2009; 64: 187–188.
10. De Blay F., Barning C., Ott M. House dust mites control measures for asthma. *Allergy* 2009; 64: 189.
11. Gotzsche PC, Johansen HK. The house dust mites control measures for asthma: systematic review. *Allergy* 2008; 63 (6): 643–59.
12. Platts-Mills TAE. Allergen avoidance in the treatment of asthma: problems with the meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122 (4): 694–696.
13. Nurmatov U. van Schayck CK. Huwitez B. et al. House dust mites avoidance measures for perennial allergic rhinitis: an updated Cochrane systematic review. *Allergy* 2012; 67 (2): 158–65.
14. Novák J. Výsledky analýzy léčby dětského astmatu v České republice. Supplementum sborníku přednášek, 12. Setkání lékařů ČR a SR v Litomyšli. 2013, HRG Litomyšl.



# **Jaká je úloha roztočové senzitivity v genezi a léčbě atopického ekzému?**

MUDr. Bronislava Novotná, Ph.D.

Alergologie, interní gastroenterologická klinika MU,  
FN Brno





## **Jaká je úloha roztočové senzitivity v genezi a léčbě atopického ekzému?**

**MUDr. Bronislava Novotná, Ph.D.**

**Alergologie, interní gastroenterologická klinika MU, FN Brno**

### **Úvod**

Atopická dermatitis (AD) (atopický ekzém) je jedna z nejčastějších kožních zánětlivých kožních nemocí a odhaduje se, že se vyskytuje u 20% dětí a 5% dospělých (1).

V position paper s guidelines z roku 2012, zabývající se potřebami ve výzkumu alergie, byla zdůrazněna role kůže, která působí jako první hranice těla při kontaktu s alergenem a při senzibilizaci. Porušení kožní bariéry (jak mechanicky tak funkčně) dovoluje penetraci alergenu do subepiteliálních vrstvy a podporuje senzibilizaci. Kožní cesta senzibilizace se netýká jen kožní alergie, ale je to cesta senzibilizace pro alergii, která postihne jiné orgány (1).

AD je klinicky definované kožní onemocnění, které se často sdružuje s alergickou rýmou, astmatem nebo jinými IgE mediovány klinickými projevy např. při reakci na potraviny. I když klinický obraz ekzematózních lézí je relativně uniformní, je zde vysoký stupeň patofyziologické heterogenity (2).

### **Patofyziologie**

U AD byl prokázán defekt v kožní bariéře. Po objevení nové funkce histamin 1 receptoru (HR1) u AD bylo zjištěno, že proteiny desmozomální junkce- corneodesmosin a desmogelin -1 jsou histaminem sniženě regulovány. K defektu v kožní bariéře přispívá u AD aktivace žírných buněk a uvolnění histaminu. Alterace genů spjatých s funkcí epidermální bariéry, (jako je gen pro profilaggrin), jsou rizikovými faktory pro AD a pro pacientovu vnímavost k bakteriálním a virovým kožním infekcím. Th2 cytokiny z T – buněčných infiltrátů v lézích AD sniženě regulují tvorbu filaggrinu na proteinové úrovni. Deficit filaggrinového proteinu přispívá k rozvoji AD také u pacientů bez filaggrinové mutace.

### **Vrozená a získaná imunita u AD**

Co se týče poznatků o vrozené a získané imunitě u AD, je všeobecná shoda, že na AD je možno pohlížet jako na kombinaci poškozené (narušené) vrozené a deformované adaptivní imunity, které se navzájem ovlivňují v síti kožního imunitního systému s ne zcela optimální bariérovou funkcí. Tendence směrem k Th 2 převládající imunitní odpovědi a predominance Th2 cytokinů (IL-4, IL-5 a IL-13) je tradičně citované vysvětlení alergických onemocnění. Nový pohled imunologického výzkumu rozšířil tento názor. Usnadnění prezentace antigenu, která je mediována pomocí IgE vázaného na vysokoafinitní IgE receptor (FcεRI) na epidermálních dendritických buňkách, je důležitý aspekt patogeneze, alespoň u extrinsické AD. Také specifická hypometylace DNA pro FcεRIγ řetězec u pacientů s AD může přispívat k zvýšené expresi FcεRI na monocytech izolovaných od pacienta s AD.

Existence AD v nepřítomnosti detekovatelného IgE proti obecným aeroalergenům a potravinovým alergenům může být vysvětlena pohledem na AD jako na primárně buňkami mediované onemocnění hypersenzitivity pozdního typu s volitelnou složkou IgE mediované senzibilizace. Ačkoli fenotyp extrinsic a intrinsic AD může být podobný, extrinsic pacienti vykazují vyšší hladiny FcεRI na jejich buněčných površích. Navíc pacienti s klinicky těžkou AD jsou „více atopičtí“ než pacienti s mírnou AD. Přesmyk z intrinsic do extrinsic AD se zdá, že se objevuje časně životě.

## Diagnóza AD

Diagnóza AD je založena na klinických projevech. Skin prick testy (SPT) jsou optimální skrínig pro senzibilizaci časného typu proti aeroalergenům a potravinovým alergenům. Prick to prick testy mohou být užitečné pro zřídka se vyskytující alergy.

Atopy patch testy (APT) = epikutánní testy je postup vyšetření pro reakce hypereaktivity pozdního typu proti proteinovým alergenům, známých, že vyvolávají IgE mediovanou senzibilizaci I typu u atopických pacientů. Mohou odhalit IV. typ senzibilizace u pacientů, kteří mají negativní testy pro I. typ reakce. ATP využívají intaktní proteinové alergy místo haptenu v optimálním uspořádání a se speciálním způsobem odečtení. Pozitivní APT testy korelují s výsledky testů transformace lymfocytů (LTT) a s alergen specifickými Th2 buňkami v periferní krvi. The European Task Force on Atopic Dermatitis (The ETFAD) vytvořila standardizovanou APT techniku. Intaktní proteinové alergy v čisté vazelíně jsou aplikovány v 12 mm komůrkách na horní část zad po dobu 48 h. Hodnocení testovaných reakcí je provedeno za 48 a 72h s využitím ETFAD systému, který stanovuje erytém, počet a distribuce papul (2).

O významu APT inhalačními alergy u pacientů s AD svědčí publikovaný článek již před 10 lety v časopise Allergy. Jde o evropskou multicentrickou studii 314 pacientů ve 12 studijních centrech u kterých byla AD v remisi a proto mohl být proveden APT inhalačními i potravinovými alergy. V APT byly užity extrakty hlavních alergenů (pro roztoče to byl Der p1 ve vazelíně). ATP testy byly hodnoceny za 24, 48 a 72 hodin podle ETFAD (the European Task Force on Atopic Dermatitis) guidelines. Kromě toho byly také provedeny skin prick testy (SPT) a vyšetřeno specifické IgE (s IgE) v séru pacientů. Zhoršení ekzému po kontaktu se specifických alergenem bylo referováno od 1% (celer) do 34% (Dermatophagoides pteronyssinus) pacientů. S ohledem na anamnézu, APT měly vyšší specifitu (64-91%) v závislosti na alergenu) než SPT (50-85%) nebo s IgE (52-85%). Avšak senzitivita byla nižší, v závislosti na studovaném alergenu. Tato práce prokázala, že aeroalergy a potravinové alergy mohou vyvolat ekzematozní kožní reakce po epikutánní aplikaci (3).

Tab.1. Senzitivita a specifita jednotlivých testů s ohledem na pacientovu anamnézu (3)

	Senzitivita			Specifita		
	SPT	sIgE	APT	SPT	sIgE	APT
<b><i>D.pteron</i></b>	<b>68*</b>	<b>72*</b>	<b>45</b>	<b>50*</b>	<b>53*</b>	<b>64</b>
Kočičí srst	79*	80*	14	71*	69*	91
Pyly trav	80*	84*	28*	54*	53*	91*
Pyly břízy	69*	73*	15	57*	52*	83
Vaječný bílek	68*	59*	32*	78*	85*	91*
Celer	100*	50	33	81*	71	91
Pšeničná mouka	30	78	30	85	63*	91

## **Role roztočů u atopické dermatitis**

Práce Landheera J et al, publikovaná v JACI v roce 2013 dokladuje roli aeroalergenů vč. roztočů domácího prachu (HDM) v patogenezi atopické dermatitidy.

Uvažuje se, že thymický stromální lymfopoetin (TSLP) hraje důležitou roli v patogenezi AD. TSLP působí na dendritické buňky (DCs) a indukuje expresi aktivačních markerů buněčných povrchů a tvorbu chemokinů jako je CCL17/ thymus and activation - regulated chemokine (TARC). Naopak DCs, které jsou TSLP primované, přesmykují naivní T lymfocyty směrem k Th2 cytokinovému profilu (IL-4, IL-5, IL-13 a TNF). TSLP je tvořen epiteliálními buňkami (jako jsou keratinocyty) po indukci prozánětlivými cytokiny, mikroorganizmem a mechanickým poškozením. Je zajímavé, že cysteinová proteáza Der p 1, která je hlavním alergenem HDM, indukuje TSLP expresi in vitro v lidských bronchiálních epiteliálních buňkách (4).

*Landheer J et al., provedl vyšetření u 10 pacientů s AD, kteří byli dříve senzibilizováni na HDM. U všech pacientů s lézí i bez léze byl proveden ATP s extraktem HDM. Za 24 a 48 hodin po aplikaci HDM byla provedena biopsie, ve kterých byla studována exprese genu a proteinu TSLP. Vědci potvrdili expresi TSLP proteinů v epidermis pouze u osob s AD bez léze a to pouze u pacientů s pozitivními výsledky APT. Prokázali tedy, že epikutánní aplikace HDM u pacientů s AD bez lézí indukuje expresi TSLP keratinocyty, což naznačuje jeho roli v patogenezi AD, která je indukována roztoči (4).*

Z výše uvedeného vyplývá logický požadavek na minimalizaci expozice alergenům roztočů domácího prachu (HDM) u pacientů s AD, kteří jsou na roztoče senzibilizováni. Děti s AD mají vyšší prevalenci roztočů na jejich kůži než zdravé děti a jsou na alergeny roztočů senzibilizovány. (V jedné studii byly nalezeny roztoči na kůži 35% dětí s AD ve srovnání s 7.9% u zdravých kontrol). Molekuly HDM indukují uvolnění cytokinů a chemokinů z epidermálních keratinocytů a dermálních fibroblastů in vitro. Tento mechanismus se uplatňuje pro HDM indukovanou atopickou dermatitis a odstranění kožního kontaktu s roztoči může snížit roztoči indukovaný zánět. Důležitost expozice k HDM u AD byla dále prokázána u pacientů, u kterých se objevilo zlepšení po snížení expozice. Tento poznatek byl doložen studií, kdy byly vytvořeny v domovech pacientů s ekzémem a HDM senzitivitou skupiny: vybavené s pro roztoče nepropustnými povlaky a s povlaky bavlněnými - pro roztoče propustnými, s používáním benzyl tanátového spreje nebo vody a s vysavačem s vysokou filtrační schopností a nebo s konvečním vysavačem. Signifikantní zlepšení skóre tíže AD bylo prokázáno ve skupině, kde došlo ke snížení hladiny Der p1v prachu z matrací a z kobereců. Střední a těžká AD je silně asociována s senzibilizací na HDM, proto se předpokládá, že HDM přispívají k tíži nemoci a že odstranění roztočů může být užitečné pro léčbu těchto pacientů (5).

## **Názor na primární prevenci**

Lednové číslo časopisu Allergy z roku 2014 celé pojednává o AD.

Zmiňuje nedávný objev ztráty funkční varianty v FLG genu, který kóduje protein epidermální bariéry – filaggrin. Poškození kožní bariéry přispívá k rozvoji AD, k alergické senzibilizaci a k rozvoji potravinové a inhalační alergie.

Zároveň však uvádí, že alergická senzibilizace je u AD hlavně sekundární fenomén, důležitý spouštěč vzplanutí choroby a faktor v udržování její chronicity. Jelikož významná část osob, které trpí AD nikdy nebude senzibilizována na alergeny zevního prostředí, proto odstranění alergenů (jak během těhotenství tak postnatálně) nefunguje jako opatření v prevenci nemoci (6). Je tím míněna prevence primární, tj. zabránění vzniku AD protiroztočovými opatřeními.

## **Terapie**

Mezi doporučovanou terapii AD (léčba lokální, léčba systémová – imunosupresiva, monoklonální protilátky, antimikrobiální léčba a léčba vitamínem D), je doporučována také specifická

alergenová imunoterapie (SIT). Počet studií pro AD je však omezen. SIT byla podávána jako subkutánní SAIT (SCIT) tak sublinguální (SLIT) cestou. Po 1 roce SCIT léčby s HDM došlo ke snížení tíže AD a souběžné léčby topickými kortikosteroidy, zvláště u pacientů s těžkou formou AD. Také studie se SLIT dokládají výsledky se signifikantním zlepšením AD hodnocením SCORAD u pacientů s AD senzibilizovaných na HDM. Ačkoli systematický přehled o SIT pro AD uváděl signifikantní pozitivní účinek, současné údaje nedovolují dosud široké doporučení (7).

Naše zkušenosti s podáváním SIT u pacientů s alergií na HDM s astmatem a nebo alergickou rýmou a souběžnou AD nejsou pozitivní. Došlo sice ke zlepšení respirační alergie, ale ke zhoršení AD, a proto většinou bylo nutno léčbu SIT ukončit. Do oblasti terapie AD patří také výše uvedené snížení expozice kůže roztočům u pacientů s AD na roztoče senzibilizovaných.

## **Závěr**

Roztoči domácího prachu (HDM) se uplatňují v patogenezi AD, protože na terénu porušené kožní bariéry (prokázané ztráty funkční varianty v FLG genu, který kóduje protein epidermální bariéry- filaggrin) ) indukují uvolnění cytokinů a chemokinů z epidermálních keratinocytů a dermálních fibroblastů za vzniku zánětu.

K senzibilizaci a ke zhoršení tíže AD dochází přímým kontaktem kůže s HDM a proto v diagnostice AD lze použít epikutánní testy proteiny roztočů. K jejich provedení a hodnocení publikovala ETFAD (the European Task Force on Atopic dermatitis) zvláštní postupy.

Snížení expozice k roztočům u pacientů AD senzibilizovaných na HDM vede ke zlepšení tíže onemocnění a snížení souběžné léčby. I když jsou v literatuře publikovány slibné výsledky s podáváním SIT, zatím není doporučení k jejich podáváním u pacientů s AD.

## **Literatura**

1. Papadopoulos NG, Agache I et al., Research needs in allergy: an EAACI position paper, in collaboration with EFA. *Clinical and Translational Allergy* 2012; 2: 21
2. Wollenberg A, Feichtner K., Atopic dermatitis and skin allergies- update and outlook. *Allergy* 2013; 68: 1509–1519
3. Darsow U, Laifaoui J et al., The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic ekzema: a European multicentric study. *Allergy* 2004; 59: 1318–1325
4. Landheer J, Giovannone B et al., Epicutaneous application of house dust mite induces thymic stromal, lymphopoietin in nonlesional skin of patients with atopic dermatitis, *JACI* 2013; 5: 1252–125
5. Potnoy J, Miller JD et al., Environmental assessment and exposure control of dust mites: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 111: 465–507
6. Flohr C., Mann J., New insight into epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy* 2014; 69: 3–16.
7. Simon D, Bieber T., Systemic therapy for atopic dermatitis. *Allergy* 2014; 69: 46–55.

# **Alergény vzdušných plesní a astma**

Doc. MUDr. Peter Čižnár, PhD.

1. detská klinika LFUK a DFNSP Bratislava



## **Alergény vzdušných plesní a astma**

**Doc. MUDr. Peter Čižnár, PhD. 1. detská klinika LFUK a DFNSP Bratislava**

Plesne sú bežnou súčasťou vonkajšieho aj vnútorného obytného a pracovného prostredia. Miera akou sa podieľajú na poškodzovaní zdravia, najmä ich vplyv na vývoj respiračných ochorení je stále diskutovanou témou. Len niekoľko sto druhov zo stoviek tisícov plesní existujúcich v biosfére má schopnosť vyvolávať ochorenia u ľudí a to priamym pôsobením v podobe infekcie, vyvolaním imunopatologickej hypersenzitívnej odpovede imunitného systému, alebo toxickým poškodením prostredníctvom ich metabolitov. Približne 80 druhov plesní preukázateľne vyvoláva alergickú reakciu I. typu. V porovnaní s inými druhmi alergénov, sú alergény plesní veľmi málo preskúmané. Priame dôkazy vzťahu medzi expozíciou, senzibilizáciou a klinicky manifestným ochorením sa objavili len relatívne nedávno. Deti exponované spóram plesní v prvých troch mesiacoch života majú zvýšené riziko vývoja včasných príznakov expiračného dyspnoe a vývoja astmy. Expozícia alergénom plesní sa spája s perzistenciou symptómov do dospelého veku a vývojom ťažkých foriem bronchiálnej astmy. U pacientov s ťažko kontrolovanou astmou je potrebné navyše vždy zvažovať alergickú bronchopulmonálnu aspergilózu, resp. alergickú bronchopulmonálnu mykózu. Miera a charakter senzibilizácie na vzdušné alergény je veľmi variabilná a významne ju ovplyvňuje vonkajšie prostredie. Medzi alergickými jedincami má pozitívne kožné testy na vzdušné alergény v priemere 19%. Najčastejšie ide o rody *Alternaria*, *Aspergillus* a *Cladosporium*. Samotný druh *Aspergillus fumigatus* je schopný vytvárať až 81 rôznych proteínov viažucich IgE. Väčšina alergénnych komponentov nie je doteraz dobre definovaných. Skrížená reaktivita existuje medzi fylogeneticky blízkymi aj vzdialenými druhmi. Príčiny zvýšeného genetického rizika pri precitlivenosti na plesne u pacientov s ťažkou astmou nie sú dosiaľ objasnené. Popri štandardne používanej liečbe sa skúma účinok antifungálnej liečby a imunomodulačnej liečby.





# **Plísně našich domácností a jejich odstraňování**

RNDr. Dana Hanuláková  
Synlab Czech s.r.o. Laboratoř Brno – Modřice



## Plísně našich domácností a jejich odstraňování

**RNDr. Dana Hanuláková, Synlab Czech s.r.o. Laboratoř Brno – Modřice**

V současné době se lékaři setkávají ve svých ordinacích s pacienty, kteří mají určité projevy alergií, recidivující záněty HCD nebo jiné nespecifické zdravotní obtíže, které jsou zaznamenávány často u lidí, kteří obývají byty nebo pracovní prostředí kontaminované mikroskopickými houbami, případně pracují v prostředí klimatizovaných budov. Projevy jsou různé – kašel, dlouhodobá únava, podrážděné sliznice, bolesti hlavy, podráždění kůže, nevolnost atd. Tyto obtíže často vymizí po sanaci zaplísněných prostor případně po přestěhování se do jiného bytu. Jsou známy termíny „monday disease“ – tj. nástup klin. projevů po nástupu na pracoviště a jejich vymizení po odchodu a dále termín „sick building syndrom“ (SBS) – syndrom nemocných budov. Častý výskyt plísní ve vnitřním prostředí budov může mít vážné důsledky pro zdraví lidí, protože řada z nich se podílí na vzniku závažných onemocnění.

### Mykoalergózy

Živé i mrtvé spóry mikroskopických hub v prostředí jsou významnými alergeny, ale pouze u některých pacientů existuje úzký vztah mezi přítomností spór plísní v ovzduší a alergií. Ve většině případů jde o pacienty s multialergií také na další složky prostředí – roztoče, pyly, zvířecí chlupy, prach apod. Plísně při svém růstu produkují do okolí také těkavé látky (aldehydy, alkoholy, étery...), které mohou rovněž alergizovat.

### Mykózy

Jsou onemocnění vyvolaná mikroskopickými houbami. V případech výskytu mykotických onemocnění jsou ohroženy především děti, starší osoby a lidé se sníženou imunitou (onkologičtí pacienti, pacienti po ozařování, po léčbě kortikoidy, imunosupresivní léčbě...). Mykotické infekce tak stále významně odpovídají za morbiditu a mortalitu, zejména u hospitalizovaných pacientů.

### Mykotoxikózy

Tato závažná onemocnění jsou vyvolána toxickými látkami, které plísně mohou produkovat do substrátu, na kterém rostou. Plísně je produkují v podstatě jako prostředek v boji o potravu a přežití. Do lidského organismu se dostávají vdechováním, kontaminovaným jídlem apod.

Na kolonizaci materiálů budov, bytových prostředí a na kontaminaci vnitřního prostředí se podílí celá řada různých rodů a druhů mikroskopických hub. Pro výskyt mikroskopických hub v prostředí nejsou doposud stanoveny limity, pouze doporučení – limitní počet 500 KTJ plísní/m<sup>3</sup> vzduchu. Přestože byty nejsou, dle výkladu zákona, pobytovémi místnostmi, je považováno překročení tohoto počtu za závažnou kontaminaci. Problémy s výskytem většího množství plísní mají také některé severské země (Skandinávie, Kanada, severní části USA – velké rozdíly mezi vnější a vnitřní teplotou) a rozvojové země – nedostatečné stavební úpravy a izolace.

Pro růst plísní na zdech a různých substrátech v domech a bytech je limitující především **vlhkost (vodní aktivita  $a_w$ )** – objevují se různé druhy v závislosti na výskytu vlhkosti. Nejprve jsou to **primární kolonizátoři** (xerofilní), kterým vyhovuje vlhkost  $a_w$  nižší než 0,85 – *Aspergillus niger*, *A.versicolor*, *A.glaucus*, *A.restrictus*, *Paecilomyces variotii*, *Penicillium aurantiogriseum*, *P.brevicompactum*, *P.chrysogenum*, *Wallemia sebi*... **Sekundární kolonizátoři** nastupují, pokud je  $a_w$  0,85 – 0,90 – *Aspergillus flavus*, *Cladosporium cladosporioides*, *C.herbarum*, *C.sphaerospermum*,

*Mucor circinelloides*, *Rhizopus oryzae*. **Terciární kolonizátoři** (hydrofilní) vyžadují nejvyšší vlhkost –  $a_w$  musí být vyšší než 0,90 – *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, *Epicoccum nigrum*, *Fusarium spp.*, *Mucor plumbeus*, *Phoma herbarum*, *Stachybotrys chartarum*, *Trichoderma spp.*, *Ulocladium chartarum* a další.

Dalším významným faktorem je **teplota**. Teplotní rozmezí většiny druhů je velmi široké, pohybuje se od 0–40 °C, optimum je cca mezi 18–28 °C (nejlépe 25°C). Existují druhy, které přežívají i 60 °C nebo naopak rostou při velmi nízkých teplotách (-10 °C).

Optimální hodnota **pH** prostředí se u plísní pohybuje v rozmezí mírně kyselém až neutrálním (pH 5–7), i když některé druhy se rozmnožují v širokém rozmezí hodnot pH (1,2–11). Plísně jsou schopné si upravovat hodnotu pH podle svých požadavků působením svých metabolitů.

Plísně jsou morfologicky značně rozmanité a se svou biochemickou výbavou jsou schopny se adaptovat na nejrůznější podmínky a materiály, které svou činností poškozují. Uvnitř budov a bytů se mohou plísně rozmnožovat na zdech i předmětech. Častou příčinou bývají stavební závady (např. tepelné mosty) nebo i nevhodné užívání bytů, v poslední době je viditelná i souvislost se snahou snižovat spotřebu energií na vytápění.

Důležitou úlohu při prevenci a likvidaci mikroskopických hub v prostředí hrají přípravky s dezinfekční účinností, kterých je na našem trhu velké množství a je často velmi těžké se v nich zorientovat a správně použít. Tyto přípravky mohou mít účinek fungistatický (zastavují růst a rozmnožování) nebo fungicidní (smrtící účinek), přičemž hranice mezi nimi není vždy zcela přesná. Kromě této dezinfekce se provádí také dezinfekce fyzikálními či kombinovanými metodami.

Všechny fungicidy patří mezi biocidní látky. Jedná se o mnohomístné inhibitory, které působí na řadu kritických míst v buňce a musí mít v konečné fázi – cidní účinek, tzn. ireverzibilní, nevratný. V případě likvidace plísní je nutné hledat jak nejvhodnější účinný fungicidní přípravek, tak také zvolit vhodný aplikační postup (zde je důležitá také identifikace mikroskopických hub – umožní cíleně aplikovat dezinfekční přípravek a označit i závažné druhy plísní). Při dezinfekci se uplatňují čtyři základní postupy: postřik, namočení a otření, ponoření (pouze u předmětů) a expozice v atmosféře vypařovaného přípravku.

Výrazný fungicidní účinek zajišťují v dezinfekčních přípravcích tyto látky:

- **aktivní chlor**
- **aldehydy a jejich deriváty**
- **alkoholy**
- **fenol a některé jeho deriváty**
- **kvartérní amoniové sloučeniny**
- **organické kyseliny**
- **peroxosloučeniny, peroxidy**
- **sloučeniny jódu**
- **sloučeniny kovů**
- **další látky**

Dezinfekční přípravky by měly zaručit úplnou likvidaci mikroskopických hub – mycelia i spór. Po dezinfekci místa nebo předmětů kontaminovaných plísněmi se provádí buď mechanická očista – úklid s detergenty nebo následuje asanace celého prostředí pomocí dezinfekčních přípravků. V případě likvidací plísní v bytech nebo budovách doporučujeme následnou mikrobiologickou kontrolu účinnosti represivního dezinfekčního zásahu. Účinnost dezinfekce je možné objektivně posoudit porovnáním tzv. mikrobiologického profilu před zahájením dezinfekce a po jejím ukončení.

## **Přípravky pro likvidaci plísní**

Při výběru dezinfekčních přípravků pro konkrétní situaci by se měla vzít v úvahu tato kritéria – spektrum účinnosti, chemicky aktivní látka, pomocné látky a přísady, použité rozpouštědlo, postup aplikace, doporučení přípravků pro materiály (dřevo, kovy, plasty, textil, stavební materiály atd.).

Existují určité požadavky na dezinfekční prostředky, které se dají shrnout do několika následujících bodů:

- široké spektrum účinnosti nebo vysoká selektivní účinnost
- působení v nízkých koncentracích
- působení v krátkých expozicích
- účinek neovlivní přítomnost bílkovin
- bez nepříjemného zápachu
- mírná toxicita
- nezanechávat toxická rezidua
- snadné dávkování
- biologicky odbouratelné
- stabilní
- dobře skladovatelné
- vhodně balené

## **Přehled dezinfekčních přípravků a jejich využití:**

- **dezinfekce zdí a stavebních materiálů** – zdi, omítky, beton, cihly, fasády - Algacid, Clorox, Desam, Desur, Dezisan, Dodiplus P, Dosilin S, Chloramin B, Lautercid, Fungisan, Fungispray, Mikasept CN, Mithon PVA, Neodisher, Orthosept P, Polyplus, Pro Cura S, Pufas, Sanal, Savo proti plísním,
- **dezinfekce tvrdých povrchů** – Ceresit STOP plísní, Dezisan, Dusept, Bactilylsine, Chloramin B, Incidin Extra, Incidur, Incidur spray, Jodonal B, Mikasept KAS, Neodisher Alka 300, Neoform D, Neoseptal CL, Novasept, Persteril, Savo, Savo proti plísním, Septonex, Stamid
- **dezinfekce podlah** – Dosilin S, Lautercid, Mikasept KAS, Orthosept P, Pro Cura S, Sanicid, Sanitase
- **dezinfekce nábytku** – Dosilin S, Mikasept KAS, Biostab 21, čalouněný – FAUNA Desinf spray, Mikozyd AF, koberce – Dezisan, Sanytol
- **dezinfekce prádla** – Dikonit, Fongex, Chloramin BM, Chirox a Dezisan a Bactinyl Linge (Ize i na barevné prádlo), Persteril, Savo, Savo Prim, Stamid
- **dezinfekce bot a silonových punčoch** – Demycan, Incidin M spray extra, Mikozyd AF, Nanosilver spray (i na držadla nákupních vozíků), Kvart Forte, Scholl odour control
- **dezinfekce rukou a pokožky** – Ajatin, Dettol gel, Chloramin B, Jodonal B, Persteril, Spitaderm, Sterilium
- **dezinfekce zubních protéz** – máčet 10 minut v Savu; vařit 6 minut v mikrovlnné troubě při výkonu 800 W; 10 minut máčet se šumivou tabletou Blend- a - dent
- **dezinfekce dětských hraček a nábytku** – Dezisan, Medicarine, Presept (mají oba obsah chlóru a mohou odbarvit) ubrousky PRO WIPE, Sanytol
- **dezinfekce chovatelských zařízení a pomůcek** – veterinární přípravky – (klece, pelíšky, misky, terária...) – Ivasan Pets, Ivasan Spray
- **dezinfekce praček** – k propláchnutí – Fungispray super, Dettol spray, Dezisan
- **dezinfekce dřeva** – Boronit, Lignofix super, Pregnotit D

Při zvýšeném výskytu spór plísní v ovzduší ve vnitřním prostředí je možné použít:

- **metodu studeného aerosolu** (mlžení – velmi jemné rozprášení dezinfekčního přípravku za použití speciálního přístroje, po urč. době působení nutno odvětrat, použití v knihovnách, archivech, muzeích) – Mikasept, Dosilin S, Pufas
- **metodu suchého aerosolu** (fumigace – suchá mlha, použití školy, jídelny, domácnosti...) – Fumispore base, Fumispore shock, Fumispore S

#### **K diskuzi**

**Ansilver** – přípravek na bázi aktivního stříbra

**Bio Repel** – chytrá houba – ošetřování zdí

**Klenz – dezinfikátor** – dezinfekce obuvi, koženého zboží, ponožky, hřebeny, hodinky, mobilní telefony, dětské hračky

**LIFE – OX** – výroba ozonu – čistí vzduch, závěsy, koberce, čalounění, stěny

# Alergenicita bytových plísni

MUDr Pavel Macháček

Ordinace pro alergologii, klinickou imunologii a léčbu  
astma, Nový Jičín





## Alergenicita bytových plísní

**MUDr Pavel Macháček. Ordinance pro alergologii, klinickou imunologii a léčbu astma, Nový Jičín**

Uvnitř budov tráví lidé dnešního tzv. civilizovaného světa většinu svého času. Obklopuje nás tu velké množství různých látek, které se dostávají do ovzduší interiérů jak z venkovních tak vnitřních zdrojů. Sick Building Syndrome až u 30% západní populace dnes představuje prakticky ekonomicky téměř neřešitelný problém. Není to jen pouhý syndrom ze suchého prostředí moderních budov.

Lidé často vzdělaní si bohužel dost dobře neuvědomují škodlivý efekt nežádoucích příměsí ve vzduchu interiérů. Nejen volatilní organické komponenty/ VOC/ produkují v interiéru nátěry, malby, tiskárny počítačů, různé nepřirozené vůně tzv. do zásuvky, aviváže, prací prostředky, kosmetika, ale také desinfekční prostředky zejména ve zdravotnických zařízeních. Chloriny, alfa a beta pipeny i formaldehyd mohou způsobovat a způsobují zdravotní potíže. Polyvinylchlorid, linoleum, skelná vata, glutaraldehyd, vteřinová a jiná lepidla, cigaretový kouř, zplodiny benzinových a naftových motorů pronikající do vnitřního prostředí přes okna v budovách blízko frekventovaných komunikací jsou pro naše zdraví již dávno prokázanými nejen iritačními, ale zejména toxickými a kancerogenními stimuly.

Biologické kontaminanty vnitřního prostředí představují další, většinou synergistický negativní efekt na naše zdraví. Zdrojem růstu mikroorganismů jsou zejména vlhké nebo jinak poškozené či staré budovy, klimatizace, filtrační zařízení, neudržované zvlhčovače vzduchu.

S nadměrnou vlhkostí nejen starých budov je spojena nadměrná kolonizace vnitřního prostředí mikromycetami neboli plísněmi. Plísně rostou na jakémkoliv vlhkém povrchu, s oblibou zejména na organických substrátech jako je dřevo/ *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Penicilium*, *Trichoderma* a další/, a velmi dobře rostou na tapetách, sádře a tedy i sádrokartonech/ *Stachybotrys* a další/. Výčet plísní identifikovaných v interiérech na celém světě je rozsáhlý, převažují rody *Aspergillus*, *Penicilium*, *Cladosporium*, *Alternaria*, *Stachybotrys*, *Fusarium*, *Trichoderma*, *Aureobasidium*, *Acremonium*, *Rhizopus*, *Chaetomium*, *Ulocladium* a kvasinky *Candida*. Zajímavý byl mnohočetný nálezn plísní z knihovny v klášteře z polské Czenstochowe/ *Studies on airborne fungi from the different countries*, A. A. Haleem Khan, *Fungal pollution of indoor environments and its management*, Saudi Journal of biological Sciences 2012/. I když jsme obklopeni stovkami druhů plísní, pouze desítky druhů byly identifikovány v souvislosti s kontaminací vnitřního prostředí s potencionálním vlivem na lidský organismus

Produkty rostoucích a množících se plísní včetně plísní ze zevního prostředí jsou často součástí bioaerosolu ve vnitřním prostředí. Jedná se o spory a fragmenty hyf působící na geneticky predisponované skupiny populace. Tyto součásti kolonií mikromycet mají vysoký alergenní a iritační potenciál. Nesmíme zapomínat, že součástí takto znečištěného vzduchu jsou také volatilní plísněvé metabolity, ketony, alkoholy, aldehydy. Tyto látky se podílejí na přímé iritaci sliznic nezávisle na alergické reakci. Při vyšších koncentracích uvnitř budov způsobují bolesti hlavy, únavu, nauzeu, pálení očí a nosu. Těkavé plísněvé metabolity jsou příčinou zápachu tzv. zatuchliny uvnitř místností a jsou neklamnou známkou rizikového prostředí pro lidský organismus. Toxický syndrom z organického prachu tvořeného bakteriemi a plísněmi bývá problémem špatného pracovního prostředí, respektive špatné ochrany sliznic a dýchacích cest při práci v prostředí s enormními koncentracemi plísní i dalších mikroorganismů. Zajímavé je negativní iritační a zánětlivé působení 1-3 beta D glukanu při inhalaci v dýchacích cestách, kde dochází k zánětlivé reakci, na rozdíl od pozitivního působení tohoto polymeru glukosy na imunitní systém, pokud je konzumován v zažívacím traktu savců. Škodlivé působení mykotoxinů uvnitř

budov, většinou navázaných na spory a části hyf plísní, bylo mnohokrát popsáno a představuje další mechanismus synergistického negativního působení plísní ve vnitřním prostředí. Nejrizikovějším rodem produkujícím mykotoxiny je *Aspergillus*, *ale i Fusarium a Penicilium*. K větší produkci aflatoxinů, trichotecenů, ochratoxinů a dalších dochází naštěstí jen v opravdu vysoce zanedbaném vlhkém a špatně větraném prostředí s vyššími teplotami.

S ohledem na výše uvedené je logicky nesnadné a někdy v praxi téměř nemožné jednoznačně identifikovat to, co zejména způsobovalo nebo způsobuje dané zdravotní potíže.

Plísně za optimálních podmínek tepla, vlhka, nedostatku proudění vzduchu a nedostatku světla vyžívají a tvoří obrovské množství spor, které se vdechovaným vzduchem dostávají často hluboko do dýchacích cest, což zřejmě zvyšuje alergenicitu. Například *Aspergillus fumigatus* má spory 3,5–5 mikrometrů, *A. niger* 3–4,5 mikrometrů, *Penicilium brevicompactum* 7–17 mikrometrů, *Cladosporium* 5–8 mikrometrů, *Epicocum nigrum* 15–25 mikrometrů, *Trichoderma harizanum* 2,8–3,2 mikrometrů./ Žukiewicz- Sobczak W.A: The role of fungi in allergic diseases, Postep Derm Allergol 2013/.

Jestliže se setká geneticky vnímavý jedinec se správným antigenem plísní ve správnou dobu a v dostatečné koncentraci, vzniká u něho hypersenzitivní reakce různé intenzity. Při delší nebo opakované expozici může vznikat alergická rinoconjunctivitis, astma bronchiale, alergická fungální rinosinusitis, hypersenzitivní pneumonitis/alergická alveolitis a bronchopulmonální mykosa/aspergilosa a další diagnostické jednotky. U imunodeficientních jedinců může vézt expozice plísním ke vzniku infekčního onemocnění končícího fatálně.

Plísně vyvolávají několik typů imunopatologických reakcí. Typická alergická rinoconjunctivitis a astma bronchiale i fungální rinosinusitis je vyvolána většinou IgE mediovanou reakcí tzv I. typu, hlavními antigeny jsou enzymaticky aktivní proteiny spor a hyf plísní nebo chitin. II. Typ imunopatologické reakce je často vyvoláván polysacharidem z buněčné stěny *Candidy a Aspergila* – mannanem. III. typ imunopatologické reakce se podílí na Alergické bronchopulmonální mykose a hypersenzitivní pneumonitis. /Žukiewicz- Sobczak W. A: The role of fungi in allergic diseases, Postep Derm Allergol 2013/.

Vlhkost a plísně v obydlí jsou determinující pro vývoj astma bronchiale. Viditelné plísně a pach z plísní jsou pro astma vysoce rizikové. Předpokládá se aditivní podíl roztočových alergenů a dalších látek ve vnitřním ovzduší vlhkých plesnivých domů na vývoj astma./ Quansah R, Jaakkola M.S. et al. Residential Dampness and Molds and The Risk of Developing Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis, Plos One, 2012/.

Jsou jasné důkazy pro nadměrnou vlhkost uvnitř budov a různé alergické a respirační potíže a nemoci s tím související. Jedná se nejen o riziko vývoje astma, ale i exacerbace astma, intenzitu astmatických potíží, dyspnoe, pískání, kašel, respirační infekce, bronchitidy, alergickou rhinitis, ekzem, a postižení dolních dýchacích cest. Mechanismus poškození dýchacích cest je jak alergický, tak nealergický. Současně s plísněmi a jejich těkavými látkami i toxiny působí i mikrobiální prostředí. Je pravděpodobné také synergické působení s *aktinomycetami* a organismy typu *myxomycet* neboli slizovek. / Mendell MJ et al. Environmental Health Perspectives 2011 June,... Lierl MB. Ann Allergy Asthma Immunol. 2013 Dec./.

Stejně rizikové jsou plísně pro vývoj alergické rhinitis. Metaanalýzy ukázaly, že vlhkost a plísně v domech jsou určující pro všechny druhy rýmy, nejen alergickou rhinitis, a to více tam, kde je navíc cítit pach z plísní. Sanace a úprava proti vlhkosti a plísním vedly k redukci rýmy. / Jaakkola MS et al, Association of indoor dampness and molds with rhinitis risk: a systematic review and meta-analysis. J Allergy Clin Immunol. 2013/. Bylo prokázáno že oprava plísněmi poškozených domů vedla ke zlepšení syndromů astma bronchiale./ Sauni R et al: Remediating buildings damaged by dampness and mould for preventing or reducing respiratory tract symptoms,

infections and asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011/. Expozice plísním je také ve veřejných místnostech a ve školách. Ve školních třídách byly zachyceny spory plísní vždy, jen v některých třídách se najdou i viditelné plísně, což je samozřejmě špatně./ Baxi SN et al, *Pediatr Allergy Immunol* 2013/.

U pacientů s respiračními alergiemi je popisována prevalence alergické senzitivizace na plísně od 2 do 30%. Astmatici s vysokou koncentrací plísňových spor ve vnitřním prostředí měli větší alergii na plísně a větší spotřebu inhalačních kortikoidů. Asymptomatická senzitivizace na 4 plísně – *Aspergillus*, *Penicilium*, *Alternaria* a *Cladosporium* byla téměř u 9%. Alergie na plísně u astmatiků predisponuje k větší mortalitě na astma bronchiale. / Ceylan E et al. The role of molds in the relation between indoor environment and atopy in asthma patients, *J Res Med Sci.* 2013 /. Astmatické děti v plísněmi kontaminovaných obydlích mají vyšší neutrofilii a nižší FEV 1 ve srovnání s dětmi v čistých obydlích. Astmatici měli častěji vlhká obydlí. Při hledání pacientů s non IgE astma je třeba pátrat po expozici plísním./ Flamant- Hulin.M. et al, Relationships between molds and asthma suggesting non – allergic mechanism. A rural – urban comparison. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013/.

Je jasné, že nižší sociální úroveň jednotlivých obyvatel a rodin přímo souvisí s větším rizikem plísní v bytech. V nízkých sociálních skupinách je větší riziko alergie a astma způsobené plísněmi. Bylo prokázáno, že děti vyrůstající od jednoho roku života ve vlhkých domech s množstvím mikomycet mají větší riziko vývoje astma v 7 letech života. Nejčastějšími plísněmi v bytech byly druhy *Aspergillus ochraceus*, *Aspergillus unguis* a *Penicilium variabile*./ Reponen T et al. Family and home characteristics correlate with mold in homes. *Environ Res.* 2013, Reponen T et al, *JACI* 2012 Sept/. V respiračních studiích Evropské unie ECRHS I a II. s 7 104 mladými lidmi bylo zjištěno, že po 9 letech pobytu ve vlhkých domech s plísněmi vzrostl počet nových astmatiků, přičemž riziko bylo 3–10% ve vlhkých domech a 3–14% ve vlhkých domech s viditelnými plísněmi/ Norbäck D et al, Mould and dampness in dwelling places, and onset of asthma: the population- based cohort ECRHS, *Occup Environ Med.* 2013/. Ukazuje se, že kromě dětí jsou na vlhkost a plísně v bytech citlivější zřejmě ženy. Snižování spirometrie – FEV 1 – u žen ve vlhkých domech bylo přímo úměrné vlhkosti v těchto domech./ Norbäck D et al, *Thorax Online First*, February 16, 2011/.

U těžkých dětských astmatiků se často prokáže senzibilizace na plísně. / Vicencio AG et al, Fungal sensitization in childhood persistent asthma is associated with disease severity, *Pediatr Pulmonol* 2014/.

U některých povolání, zejména farmářů a pekařů byla zjištěna častá přecitlivělost na plísně a často kvasinky, spojená s respirační alergií./ Wiszniewska M et al, Mould sensitization among bakers and farmers with work –related respiratory symptoms. *Ind Health.* 2013/.

Některé studie ale přinášejí někdy překvapivá zjištění, například že expozice kojenců do jednoho roku kvasinkám v domech má možná protektivní efekt na hvízdání, na rozdíl od expozice plísním, kdy docházelo naopak k častějšímu hvízdání u kojenců. /Behbod B et al, *Allergy*, 2013,Nov/. Z více než tisíce studií vědeckých publikací od roku 2008 do roku 2010 jednoznačně vyplývá, že domácí prostředí s viditelnými plísněmi a plísnovou expozicí zvyšuje riziko alergických respiračních nemocí u dětí. / Tischer C et al., *Eur Respir J.* 2011,38/.

Na závěr lze konstatovat, že plísně se ve vnitřním prostředí budov, ať už doma, na pracovištích nebo ve školách, vyskytují vždy. Je však velmi důležité jejich množství, které exponenciálně roste ve vlhkých domech, bytech, často suteréních a sklepních obchodech i na mnoha pracovištích. Pomineme-li přímé škodlivé působení toxinů, kancerogenů a iritačními těkavými látkami plísní, jednoznačně škodlivé pro lidský organismus, vývoj i zhoršování respiračních nemocí, včetně alergií, jsou prostory s viditelnými koloniemi plísní a prostory, kde je pach zatuchliny. Plísně jsou

potentními zdroji alergenických molekul rozličného složení. Jedná se mimo jiné o enzymy, toxiny, buněčné komponenty stěn mycelií, bílkoviny jako součást plísňových spor i vysoce konzervované zkříženě reaktivní proteiny. Proteiny plísní jsou především spojovány s rozvojem a zhoršením často těžkých forem astma bronchiale, díky svému dalšímu působení na organismus jsou dávány do souvislosti s rozvojem nealergického, neutrofilního astma bronchiale. Plísně způsobují imunopatologické reakce I., II., III. i IV. typu. Nejčastěji jsou popisovány klinické reakce I. a IV. typu. Kromě jasných souvislostí s alergickou rinosinusitidou, alergickou fungální rinosinusitidou/AFS/, alergickou bronchopulmonální aspergilosou/ABPA/ a nejčastěji těžkým alergickým astma bronchiale včetně těžkého astma způsobeného plísněmi/SAFS/, je stále více zajímavá souvislost kvasinek, zejména *Malassezia sympodialis*, s rozvojem a přetrváváním atopické dermatitis. Alergeny *Malassezia* vykazují zkříženou reaktivitu s některými lidskými proteiny. Hlavní alergen – superoxiddismutáza – Mala s 11 má 50% sekvenční homologii s lidským enzymem a může vyvolat silnou humorální i T mediovanou imunitní reakci u části pacientů s atopickou dermatitis. Ukazuje se, že další kvasinky mají podobnou schopnost indukovat imunopatologickou reakci na kůži./Cramer R et al., Allergy 2014, 69./

Zatím bylo popsáno 80 druhů plísní vyvolávajících alergie I. typu u atopiků. Vyjmenování jednotlivých alergenů všech doposud známých mikromycet, u nichž je prokázána schopnost vyvolat alergická onemocnění, zaplní několik stran textu a zvědavého čtenáře odkazují na stránky [www.allergen.org](http://www.allergen.org).

Závěrem lze říci, že přes jednoznačné pokroky v molekulární biologii a nových technologiích za poslední roky plísně představují pro medicínu, stejně tak pro alergologii a klinickou imunologii, stále nepřekonatelný problém. Víme, jaké že prostředí s nadměrným množstvím plísní lidskému organismu vadí, často, ale ne vždy dokážeme stanovit diagnózy alergických i jiných nemocí způsobených plísněmi. Bohužel však doposud nejsou stále ze známých důvodů k dispozici standartizované alergeny k diagnostice i léčbě alergie na plísně, a tak diagnostika pomocí kožních a laboratorních testů má v praxi mnohem více úskalí a nejistoty než je tomu u pylů nebo roztočů. Pečlivé anamnestické údaje jsou základním kamenem diagnostiky u podezření na alergii na plísně a nejlepší léčbou zůstává většinou radikální a finančně nákladná úprava vlhkých a plesnivých domů i pracovišť. Použití lokálních antimykotik u pacientů s atopickou dermatitis přinesou zřejmě až další odborné studie. Právě homologie vývojově velmi starých, starších než bakteriálních, plísňových a kvasinkových proteinů představuje vysoké riziko závažných vedlejších systémových účinků také při léčbě systémovými antimykotiky u SAFS a ABPA. Cena novějších preparátů je navíc vysoká.

# **Hydroxid hlinitý jako adjuvans, dlouhá cesta od empirie k poznání mechanismů působení**

Prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc.  
Ústav klinické imunologie a alergologie,  
LF UK a FN Hradec Králové



## Hydroxid hlinitý jako adjuvans, dlouhá cesta od empirie k poznání mechanismů působení

**Prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc. Ústav klinické imunologie a alergologie,  
LF UK a FN Hradec Králové**

Aktivní imunizace, očkování, je nejvýznamnějším přínosem imunologie pro zdraví lidstva jako celku. Aktivní imunizace prodělala od roku 1796, kdy na základě vlastního pozorování imunizoval anglický lékař Jenner malého chlapce viry kravských neštovic s cílem ochránit ho před, v té době smrtící infekcí virem varioly, obrovský pokrok. Stala se základním lékařským přístupem, který chrání jedince i celou populaci lidí před infekcemi nejvýznamnějšími patogenními mikroorganismy. Právem je ho možné považovat za vůbec nejčastější lékařský zásah a nejčastější způsob modulace imunitního systému. Aktivní imunizace dlouhodobě prokazuje svoji účinnost, bezpečnost a je finančně vysoce efektivní. Bylo by však chybou deklarovat, tak jak se bohužel často ne zcela orientovanými odborníky děje, že otázka aktivní imunizace je definitivně vyřešenou kapitolou medicíny. V aktivní imunizaci stále zůstává mnoho nezodpovězených otázek a míst, které by měly být otevřeně diskutovány nejenom mezi odborníky, ale měly by být otevřeny i směrem k veřejnosti. Tento přístup by mohl napomoci oslabit tendence v demokratických společnostech, které zpochybňují význam aktivní imunizace a často ji považují za zdraví škodlivou. Jen stručně připomeneme, že současný vakcinační svět je stále ještě postaven na empirii. Vždyť byl budován a začal být plošně využíván v 50. letech 20. století, kdy jsme ještě nevěděli nic o buněčném substrátu imunitní odpovědi, imunitní paměti, regulacích fyziologické i patofyziologické imunitní odpovědi a už vůbec nic o ontogenetické dynamice vývoje imunity a o epigenetických vlivech vnějšího prostředí na vývoj individuální imunitní reaktivity. Svoje tvrzení o zčásti empirickém chápání aktivní imunizace stručně rozvedu v otázce adjuvans, které je po desetiletí používáno jako látka, bez které aktivní imunizace nevede k dlouhodobé protekci jedince.

Svoje úvahy budeme soustředit na nejčastěji používané adjuvans, kterým jsou soli hydroxidu hlinitého  $\text{Al}(\text{OH})_3$ . Adjuvantní účinky  $\text{Al}(\text{OH})_3$  byly experimentálně prokázány v pokusech na zvířatech v 30tých letech 20. století. Tehdy bylo zjištěno, že proteinové antigeny jsou samy o sobě slabě imunogenní a nevedou k dosažení protekce a dostatečně imunitní paměti. Tyto žádoucí vlastnosti byly dosaženy v situacích, kdy vakcinační antigen byl navázán na zmiňovaný  $\text{Al}(\text{OH})_3$ . Pro zesílení imunitní odpovědi na vakcinační podnět prostřednictvím  $\text{Al}(\text{OH})_3$  bylo navrženo několik vysvětlení, které byly z části i experimentálně dokázány. Vazbou na  $\text{Al}(\text{OH})_3$  docházelo k dlouhodobé depozici vakcíny v místě aplikace. Histologickým vyšetřením bylo možné prokázat akumulaci buněk imunitního systému. Komplexy vakcinačního antigenu a  $\text{Al}(\text{OH})_3$  byly prokázány i v sekundárních lymfatických orgánech. Tyto a další poznatky však nebyly považovány za dostatečné vysvětlení mechanismu adjuvantního působení  $\text{Al}(\text{OH})_3$ .

Je pozoruhodné, že na vysvětlení, alespoň částečné, jsme museli čekat desítky roků, ve kterých byly vakcíny aplikovány mnoha miliardám lidí. Na konci 80tých let a v pozdějších letech se hromadily experimentální údaje, že stávající paradigma fungování imunitního systému položené na odlišení „vlastní“ a „cizí“ se základní premisou, že „vlastní“ je tolerováno a „cizí“ stimuluje imunitní odpověď, je dále v této podobě neudržitelné. Postupně bylo toto paradigma obohaceno a spojeno s paradigmatickým „bezpečné“ versus „nebezpečné/poškozené“ (PAMP/DAMP). Toto paradigma říká, že zánětová odpověď je indukována v přítomnosti PAMP/DAMP, která deklaruje narušení homeostázy. Přítomnost vzorů „bezpečí“ homeostázu nenarušuje a nevede k rozvoji zánětové reakce. Byly definovány a popsány receptory pro PAMP/DAMP, které označujeme jako receptory PRR. Ty se nachází na povrchu i v nitrobuněčných kompartmentech všech buněk

našeho těla. Nejsilněji a v největší pestrosti jsou však vyjádřeny v dendritických buňkách, které považujeme za klíčové buňky zpracovávající a prezentující antigeny T lymfocytům. Identifikace signálů DAMP/PAMP prostřednictvím PRR vede k aktivaci, produkci cytokinů, konečnému dozrávání dendritických buněk a k jejich migraci do sekundárních lymfatických orgánů, kde předkládají zpracované signály DAMP/PAMP T lymfocytům. Následuje klonální expanze T lymfocytů a jejich další diferenciaci do odlišných imunoregulačních subsetů (Th1, Th2, Treg...). Prostřednictvím těchto subsetů je regulována celá obranná reakce, včetně T a B lymfocytární složky. Na konci jsou efektorové mechanismy a tvorba imunologické paměti.

Je fascinující, že buňky našeho těla, zvláště dendritické buňky, jsou s relativně malým počtem různých receptorů PRR schopny identifikovat velké množství vysoce rozmanitých vzorů DAMP/PAMP. Tato identifikace má zcela jiné charakteristiky, než specifické rozpoznávání prostřednictvím TcR a BcR buněk specifické imunity. Ještě lze poměrně snadno přijmout fakt, že konkrétní PRR receptory reagují s konkrétními mozaikami nebezpečných vzorů PAMP patogenních mikroorganismů. Méně představitelná je nově prokazovaná skutečnost, že především cytoplazmaticky lokalizované receptory PRR z rodiny receptorů NLR jsou schopny identifikovat endogenní signály poškození, jakými jsou krystaly solí kyseliny močové, cholesterolu, ale i přímo i přítomnost oxidačního stresu a produkty oxidačního stresu. Velmi významnými endogenními signály DAMP jsou molekuly uvolňované z poškozených, nekrotických buněk. Zde jde o soubor vzorů DAMP, které trefně označujeme jako alarminy. Jmenovat můžeme např. molekuly, které jsou fyziologicky lokalizovány v jádře a v nekrotické buňce se dostávají mimo tento kompartment (HMGB1). Vzorem DAMP jsou i fragmenty nukleové kyseliny jádra nekrotické buňky. Významným DAMP jsou struktury poškozené mitochondrie, včetně mitochondriální DNA. Nitro-buněčné receptory PRR v situacích, kdy je destabilizovaná buněčná membrána, identifikuje vně pronikající ionty draslíku a molekuly ATP. Mezi alarminy můžeme zařadit i primárně obranné faktory, jakými jsou defenziny a interleukin 1 $\alpha$  či IL-33, který slouží jako prozáněťový cytokin, pokud je uvolněn z buňky a jako transkripční faktor, pokud je uvnitř buňky.

Cytoplazmatické receptory PRR z rodiny NLR jsou početné a strukturně pestré. My se zaměříme pouze na receptor NLRP3. Jak již bylo řečeno, jsou schopny identifikovat výše uvedené endogenní vzory DAMP. Po jejich identifikaci je v cytoplazmě sestaven multimolekulový signální komplex, označovaný jako inflamasom. Jeho prostřednictvím je aktivována kaspáza 1, která následně štěpí a tím aktivuje latentní formy IL-1 $\beta$  a IL-18 za tvorby pluripotentních prozáněťových cytokinů se silnými imunomodulačními efekty. Aktivace inflamasomu stojí na počátku každé imunitní odpovědi jako součásti komplexní záněťové odpovědi. Tyto časné kroky, ve kterých se zapojuje především vrozená imunita, jsou nutnou podmínkou pro rozvoj specifické T a zprostředkované B imunitní odpovědi.

Na základě experimentálních výsledků lze alespoň z části vysvětlit adjuvantní účinek Al(OH)<sub>3</sub> v kontextu výše uvedených údajů. Parenterální aplikace vakcíny obsahující Al(OH)<sub>3</sub> vede k poškození našich buněk a ke vzniku či uvolnění endogenních signálů DAMP. Al(OH)<sub>3</sub> totiž vytváří strukturně „nanočástice“, které dále spontánně agregují za tvorby micel, které se chovají stejně jako již zmiňované krystaly urátů či cholesterolu. Jejich přítomnost vede k poškození buněk kůže a svalů s následnou tvorbou DAMP. Agregáty Al(OH)<sub>3</sub> mohou být rozpoznány NLRP3 přímo. Z poškozených buněk se tedy uvolňují alarminy, které stimulují nezralé dendritické buňky ke konečné diferenciaci a tvorbě prozáněťových působků. S touto vlnou prozáněťových aktivit indukovaných Al(OH)<sub>3</sub> se „sveze“ sama o sobě málo imunogenní vakcinační molekula, která by bez předchozích prozáněťových podmínek vyvolaných Al(OH)<sub>3</sub> nebyla schopna indukovat odpověď. Adjuvantní vlastnosti Al(OH)<sub>3</sub> manipulují dendritické buňky takovým způsobem, že je preferenčně stimulována diferenciaci T lymfocytů do subsetu Th2. Subset Th2, jak je obecně



známo, reguluje na T lymfocytech závislou B lymfocytární odpověď. Je desítky roků známo, že aplikace vakcíny s  $\text{Al(OH)}_3$  vede k vysoké tvorbě specifických protilátek a k tvorbě paměťových B lymfocytů. V situacích, kdy je žádoucí, aby byla posílena T lymfocyty zprostředkovaná specifická imunitní odpověď (extrémní příklad infekce HIV) vakcína využívající adjuvantní účinky  $\text{Al(OH)}_3$  selhává.

Dlouhodobě je vynakládáno mimořádné úsilí konstruovat nové vakcíny, které by řešily palčivé problémy současného světa. Je to jistě již zmiňovaná infekce HIV. Nesmíme však zapomenout na skutečnost, že největší bakteriální hrozbou lidstva je *Mycobacterium tuberculosis*. Stávající vakcinace BCG neposkytuje žádoucí protekci. A skutečně největším globálním problémem jsou parazitární infekce, kde dosavadní výsledky aktivní imunizace jsou velmi malé. Pokud se nebudeme soustředit pouze na infekční agens, musíme otevřít i problematiku protinádorové imunity a imunopatologií, včetně např. alergií či Alzheimerovy nemoci. Z tohoto krátkého výčtu je zřejmé, že otázce adjuvans musíme věnovat náležitou pozornost. Počty publikací vědeckých prací na toto téma dynamicky rostou. Lze reálně očekávat, že již v blízké budoucnosti budeme moci alespoň v některých oblastech medicíny využít obrovský potenciál spojený s modulací imunitní odpovědi prostřednictvím aktivní imunizace.

Literatura u autora.



# Hydroxid hlinitý ve vakcínách

Prim. MUDr. Eva Daňková, CSc. Immunia, Praha



## **Hydroxid hlinitý ve vakcínách**

***Prim. MUDr. Eva Daňková, CSc. Immunia, Praha***

Většina neživých profylaktických vakcín postrádá schopnost dostatečně stimulovat imunitní odpověď a proto je nutné přidávat do těchto očkovacích látek pomocné látky –adjuvancia. Nejčastěji a současně nejdéle používaná adjuvancia jsou hlinité soli. Právě jejich rozšířené používání může být vysvětleno i dobrým bezpečnostním profilem a výborným adjuvantním efektem. I když mohou vyvolat nežádoucí reakce, závažné reakce jsou raritní. Diskusi vyvolávají jak zatím hypotetické reakce toxické, tak reakce imunopatologické. Prokázané imunopatologické reakce jsou dány schopností aluminiových solí vyvolat kontaktní alergii. Hypotetické imunopatologické reakce zařadil v roce 2011 profesor Yehuda Schoenfeld pod společný název „ Autoimunitní syndrom spouštěný adjuvancii“. Jedná se o makrofágovou myofasciitidu a postvakcinační autoimunitní fenomény.

GACVS WHO (The Global Advisory Committee on Vaccine Safety WHO) na svých stránkách informuje, že „ komplexní posouzení rizik nadále podporuje závěry klinických studií a epidemiologických důkazů o bezpečnosti hliníku ve vakcínách“ (1).

### **Literatura:**

1.[http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/reports/Jun\\_2012/en/index.html](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/reports/Jun_2012/en/index.html)



# Skryté kontaktní alergeny

MUDr. Andrea Vocilková.

Kožní ordinace – MUDr. Andrea Vocilková, spol. s r.o.,  
Praha 6 – Řepy





## Skryté kontaktní alergen

**MUDr. Andrea Vocilková. Kožní ordinace – MUDr. Andrea Vocilková, spol. s r.o.,  
Praha 6 – Řepy**

Kontaktní alergická dermatitida zaujímá specifickou pozici mezi ekzém-dermatitidami. Má jasný a identifikovatelný spouštěcí faktor. Zamezení styku kůže s alergenem vede ke zhojení vyrážky. Vzhledem k tomu, že jde o pozdní, buňkami zprostředkovaný typ přecitlivělosti, je nutné tento časový faktor respektovat jak při anamnestickém rozboru možných vyvolávajících příčin, tak i při plánování vyhodnocení testů.

Epikutánním testům předchází podrobný rozbor **anamnézy** a zhodnocení možného vlivu kontaktních alergenů s cílem vytvořit individuální soubor relevantních haptenu, které by mohly být za vznik ekzému odpovědné. V pátrání po příčině kontaktní alergie pomůže přesné zjištění **prvotní lokalizace** projevů, popis **klinického obrazu** a jeho dalšího vývoje ve vztahu k působení zevních faktorů. U každého nemocného s kožními projevy ekzém-dermatitidy by dokumentace měla obsahovat záznam o toleranci kontaktu s kovovými předměty (levná kovová bižuterie), reakce na použití kosmetiky (hygienu, péstící a dekorativní kosmetika – včetně barev na vlasy) a záznam o případných negativních zkušenostech se zevní léčbou (léky na předpis i volně prodejné, i lidové léčitelské postupy). K epikutánním testům by si pacient měl donést veškeré přípravky, které mohly před vznikem choroby nebo v jejím průběhu kožní změny vyvolat nebo zhoršit. Nutné je získat informaci o složení výrobků. U kosmetiky jsou podle současné legislativy tyto údaje povinně uvedené na obalu.

Asi 10% kontaktních alergických reakcí je vyvoláno **látkami obsaženými v kosmetice**. Kromě hlavních účinných substancí jsou za kontaktní přecitlivělost na kosmetiku nejčastěji odpovědné **konzervanty a parfemace**.

Pokud dle klinického obrazu, anamnézy a průběhu onemocnění trvá podezření na kontaktní alergický původ ekzémových projevů, je na místě provedení **epikutánních testů** (ET).

Provádějí se v době zklidnění akutních projevů, podle zavedené metodiky. Součástí by měla být Evropská standardní sada (ESS) a další alergen, zvažované jako možný zdroj přecitlivělosti. Současné složení ESS je dostupné např. na [www.epitesty.cz](http://www.epitesty.cz).

Mezi **nejvýznamnější kontaktní alergen** patří v současné době v Evropě i u nás kovy (**nikl, kobalt a chróm**), **parafenylendiamin, peruánský balzám**, konzervanty (zejména **isothiasolinové deriváty**) a **parfemace**. Význam posledně jmenované skupiny roste.

S výsledkem testů je nutné pacienta seznámit. Vhodné jsou tištěné materiály, které si pacient může v klidu prostudovat a mít je po ruce, pokud bude hledat svůj alergen v seznamu obsahových látek na obalu kosmetiky.

Také pokud bude výsledek ET negativní, je i tato informace přínosem a může ve svém důsledku vést ke zpřesnění diagnózy. Pokud se testováním nepodařilo odhalit příčinu ekzému, měl by být pacient poučen, jak má dále sledovat vývoj onemocnění v závislosti na působení zevních vlivů.

V rámci České dermatologické společnosti působí sekce pro dermatologickou alergologii a kožní choroby z povolání pod vedením Doc. MUDr. Elišky Dastychové, CSc. Každoročně jsou sumarizovány výsledky testování ze všech ambulancí, které se na problematiku profesionálních dermatóz a kontaktní alergie v širším slova smyslu specializují. V roce 2012 bylo v ČR testováno celkem 3178 pacientů s podezřením na kontaktní alergii. Za významný alergen je nutno považovat ty alergen, na které reaguje více než 2% testovaných. Jako nejvýznamnější kontaktní

alergeny se uplatnily v roce 2012: **síran nikelnatý** (pozit. u 589 osob – což je 18.5 % testovaných), **chlorid kobaltnatý** (pozit. u 270 osob – což je 8.5 % testovaných), **Peruánský balzám** (pozit. u 205 osob – což je 6.45 % testovaných), **dvochroman draselný** (pozit. u 182 osob – což je 5.73 % testovaných), **parfémový mix č. 1.** (pozit. u 171 osob – což je 5.38 % testovaných), **Methylisothiazolinon + Methylchlorisothiazolinon** (pozit. u 168 osob – což je 5.28 % testovaných), **parafenylendiamin** (pozit. u 124 osob – což je 3.9 % testovaných), **kalafuna** (pozit. u 88 osob – což je 2.77 % testovaných), **parfémový mix č. 2.** (pozit. u 78 osob – což je 2.45 % testovaných).

Andrea Vocilková. Kožní ordinace – MUDr. Andrea Vocilková, spol. s r.o., Makovského 1396/16b, 163 00, Řepy, Praha 6 e-mail: vocilkova@volny.cz

# Hypersenzitivní reakce na hapteny

MUDr. Nina Benáková

Dermatovenerologická klinika 1. LF UK Praha

a Dermato-alergologická ordinace Immuno Flow Praha



## Hypersenzitivní reakce na hapteny

**MUDr. Nina Benáková. Dermatovenerologická klinika 1. LF UK Praha  
a Dermato-alergologická ordinace Immuno Flow Praha**

1. Hapteny a kůže
2. Hapteny a kontaktní dermatitidy
3. Hapteny a atopická dermatitida

Kůže má vitální význam jako fyzikální, chemická a imunologická bariéra vůči iritancím, mikro-  
bům a alergenům. Zásadně se podílí též na navození imunotolerance. Nezbytnou podmínkou  
pro její funkci je dostatečný obsah vody, jejíž úniku zabraňuje hydrolipoidní film na povrchu  
kůže, anatomická struktura a intercelulární lipidy.

Hapteny jsou klasicky vnímány jako nízkomolekulární nekompletní alergeny, jakési „polo-  
antigeny“, které pro svou plnou imunogenicitu potřebují vazbu na nosič. Novější výzkumy  
ale ukázaly, že řada těchto haptenu vazbu nepotřebuje a je schopna imunitní reakci vyvolat  
přímo. Jedná se především o kovy, nejvíce dat je o niklu. Nejen proto se hapteny v současnosti  
definují jako malé reaktivní chemické molekuly, které mění bílkoviny. Chemická modifikace  
proteinů spočívá ve změně jejich konformace, funkce, interakce a lokalizace. Hapteny těmito  
změnami „matou“ imunitní systém a vyvolávají aktivaci nespecifické a specifické imunity.  
Alergogenní potenciál haptenu je dán jeho schopností vyvolat nespecifický zánět, ten vede  
k narušení homeostázy a tolerance, což je předpokladem pro indukci specifické imunitní reakce.  
Hapteny působí na rozhraních, jedná se zejména o kůži a sliznice (oční, respirační, intestinální).  
Ve výzkumu nejvíce pokročily poznatky v oblasti kontaktní alergické dermatitidy jako modelové  
reakce haptenu.

Kontaktní dermatitidy představují jedny z nejčastějších dermatóz, incidence se odhaduje  
na 15–20%. Etiologie může být jak iritativní, tak alergická, často se tyto vlivy i kombinují. Mezi  
rizikové faktory pro jejich vznik patří genetická dispozice, včetně atopie, ženské pohlaví, mladý  
věk, určité profese, častá expozice čistícím a kosmetickým prostředkům aj. Klinicky představují  
pestré a různorodé obrazy. Nejčastějšími lokalizacemi jsou exponované partie jako ruce a obli-  
čej. Prevence, léčba i prognóza jsou individuální.

Agens působící jako iritans poškozují kůži přímo, vyvolávají rychlou nespecifickou zánětlivou  
reakci jako po jakémkoliv traumatu (injury & stress reaction), která se uplatňuje při jakémkoliv  
hojení ran. V poslední době se ukazuje výrazná úloha nejen keratinocytů (IL-1,6, TNF), ale i plas-  
mocytoïdních dendritických buněk (INF $\alpha$  a  $\beta$ , následně IL-12, 23) Gregorio J et al. Plasmocytoid  
dendritic cells sense skin injury and promote wound healing through type I interferon. *J Exp  
Med* 2010). Intenzita reakce závisí na charakteru agens, jeho síle (koncentraci) a době působení.  
Nejdříve se objevuje erytém, pak vezikuly, pak buly až nekróza. Agens působící jako alergen  
(haptenu) oproti tomu poškozují keratinocyty nepřímo aktivací specifické imunity a spuštěním  
apoptózy. Zánětlivá infiltrace T lymfocyty a dalšími buněčnými elementy v kůži se projevuje  
vznikem papul, apoptóza pak vede ke ztrátě koheze keratinocytů za vzniku intercelulárního  
edému, což je podkladem vzniku vezikul. Reakce nezávisí na koncentraci či době působení  
agens a nastává s určitou latencí – pozdní přecitlivělost. Dlouho nebylo zřejmé, co po kontaktu  
naviguje reakci kožního imunitního systému směrem iritativním či alergickým. Konstatovalo  
se prostě, že iritans, na rozdíl od haptenu, není schopno dostatečně účinně aktivovat antigen  
prezentující buňky, a proto nedochází k aktivaci specifické imunity. Bylo jasné, že obecně roli  
hraje charakter agens, způsob podání, genetická dispozice a současné okolnosti – zánětlivé  
signály (Westphal GA et al. Cytokine gene polymorphism in allergic contact dermatitis. *Contact*

Dermatitis 2002). Ale teprve v poslední dekádě výzkumy ukázaly na konkrétnější faktory- na roli nespecifické imunity. Tedy spouštěcí moment je u těchto reakcí odlišný, obě reakce však mají v patogenetickém řetězci společné části, tj. nespecifický zánět. Kontaktní alergeny se odlišují v indukci subpopulací lymfocytů: silné alergeny, vedoucí k celoživotní hypersenzitivitě indukují převážně fenotypy CD8, Tc1 a 17 lymfocyty. Slabší alergeny indukují více fenotyp CD4, Th1 lymfocyty. Do reakce samozřejmě vstupují i regulační T lymfocyty Tr1 (CD4, CD25) a lymfocyty Th2. I u iritativní dermatitidy jsou přítomny Th1 a Th17 lymfocyty, ale bez klonální specifity. Kimber, I. et al.: Allergic contact dermatitis effector cells. Contact Dermatitis, 2002).

V roce 2012 byla publikována práce (Martin et al. Contact dermatitis: from pathomechanisms to immunotoxicity. Exp. Dermatol 2012), která shrnula nejnovější výzkumy v této oblasti a formulovala současný pohled na patogenezi kontaktní dermatitidy. Kontaktní alergen, haptén má totiž dualistickou povahu :

jako antigen aktivuje specifickou imunitu

jako adjuvans aktivuje nespecifickou imunitu:

a) přímou vazbou na receptory (TLR, NLR- inflamason)

b) nepřímo – indukcí endogenních aktivátorů (fragменты DNA, RNA, HA, HSP aj.

Nespecifická imunita, zejm. keratinocyty, následně dendritické buňky a mastocyty určují, kdy a jak se bude aktivovat imunita specifická. Silný haptén má velký alergogenní potenciál díky silné schopnosti adjuvance. I slabý haptén může mít velký alergogenní potenciál díky současně působícím iritativním vlivům, které působí jako adjuvans. Oba vedou ke vzniku kontaktně alergické dermatitidy. Oproti tomu slabý haptén, je-li v kontaktu s kůží opakovaně, „podprahově“ vede ke klinickému obrazu atopické dermatitidy- „atopic dermatitis like dermatitis“. Tyto experimentální nálezy korelují s tzv. hapténovou hypotézou, vysvětlující nárůst atopické dermatitidy za posledních čtyřicet let (McFadden et al. The haptén-atopy hypothesis. Clin Exp Allerg, 2011 a McFadden et al. Haptén-chemical-atopy hypothesis III- airborne chemicals. Br J Dermatol 2013). Ta dobře vyplňuje bílá místa v dosavadní hygienické hypotéze. Ve zkratce lze její hlavní téze formulovat následovně: opakovaná dlouhodobá podprahová expozice hapténům a iritancím (nárůst tisíců nových molekul- konzervanty, parfemace, detergenty v posledních desetiletích a denní mnohočetná expozice kůže i sliznic), zejména v kritickém období raného dětství vede k antigenně nespecifickému vychýlení k Th2 reakci. Toto vychýlení k Th2 je dále akcentováno stimulací receptorů TLR kontakty s iritancii, bakteriálními infekty, via TSLP z keratinocytů, i cestou receptorů mimo TLR jako jsou NLR, alarminy atp. A tak vzniká jakási získaná atopická diatesa, kožní imunita se „nastavuje“ na atopickou reakci. Zapadají sem i nedávná zjištění japonských autorů o roli nespecifické imunity v patogenezi atopické dermatitidy (Kuo IH, Yoshida T, de Benedetto A, Beck LA. The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol, 2013). Jsou to patrně abnormality a aktivace receptorů PRR na keratinocytech, které stojí na počátku kaskády dějů, vedoucích k poruše bariéry, patologické flóry i vychýlení imunity k Th2 reakci, což jsou základní patogenetické rysy atopické dermatitidy. Nové poznatky o hapténech a jejich interakcích s imunitním systémem kůže vnáší více světla nejen do patogeneze kožních „alergických“ chorob, ale i do imunologicky zprostředkovaných chorob mimo kůži a konečně i do fungování imunitních mechanismů obecně. Pro praxi to představuje i nové možnosti potenciálního léčebného zásahu.

# **Hypersenzitivita, intolerance a alergie na potravinová aditiva**

MUDr. Květuše Ettlerová

Alergologie a klinická imunologie s.r.o., Hradec Králové





## Hypersenzitivita, intolerance a alergie na potravinová aditiva

*MUDr. Květuše Ettlerová. Alergologie a klinická imunologie s.r.o., Hradec Králové*

### Úvod

Lidé se odjakživa snažili hledat způsob, jak uchovat potraviny, jak zabránit jejich zkažení. Vedle fyzikálních postupů jako je sušení, začali používat chemické látky, např. sanytr (E 252, dusičnan draselný) pro nakládání masa nebo kyselinu octovou (E 260) pro konzervaci zeleniny. Moderní doba přinesla ohromný vzestup používání přídatných chemických látek při přípravě potravinářských výrobků. **Přídatné látky do potravin** neboli **potravinová aditiva** jsou látky, které zabraňují množení mikroorganismů, mnohdy jsou nezbytné pro technologii výroby potravinářského výrobku, ale jejich cílem je také zajistit chutnost a kupní přitažlivost. V 80. letech 20. století bylo zavedeno značení aditiv pomocí kódu „E“. Aditiva byla rozdělena do různých kategorií podle svých funkcí. V sérii E 100 se nacházejí barviva (např. E 102, tartrazin), E 200 konzervační látky, E 300 antioxidanty, E 400 emulgátory, zahušťovací a želírovací látky, atd. (1). Aditiva zahrnují látky nezávadné (např. acidum ascorbicum), ale i látky z pohledu ohrožení lidského zdraví diskutabilní. V posledních 30. až 40. letech byla věnována poměrně velká pozornost reakcím hypersenzitivním.

**Hypersenzitivní reakcí** rozumíme reakci na potravinu či složku potraviny, která je reprodukovatelná. Pokud je hypersenzitivní reakce zprostředkována imunitním mechanismem (IgE, non IgE) a klinicky se manifestuje, mluvíme o **alergii**. Pro hypersenzitivní reakce, které jsou objektivně reprodukovatelné, ale není zahrnut imunitní mechanismus a jsou netoxické, je navržen název (2) nealergická potravinová přecitlivělost. Stále je však pro tyto reakce používáno dřívější, zažité označení **intolerance** nebo dokonce **pseudoalergie**.

Alergický mechanismus reakce lze očekávat hlavně na aditiva přírodní povahy, v kterých mohou být přítomny bílkoviny zdroje, z kterého bylo aditivum získáno. Ostatní aditiva (snad až na výjimky) působí mechanismem nealergickým. V naprosté většině případů je však patogenetický mechanismus nejasný.

### Klinické projevy intolerance na aditiva

Klinické projevy, které se nejčastěji dávají do souvislosti s požitím aditiv, jsou **chronická kopřivka**, **bronchiální astma**, ale jsou doklady i pro **alergickou rýmu**. Zřídka je také popisována **systémová anafylaktická reakce**. S rozporuplnými výsledky jsou ve vazbě na požití přídatných látek uváděny **gastrointestinální obtíže** a zhoršení projevů **atopického ekzému**. Velká pozornost je věnována **změnám chování**, poruchám soustředění či hyperaktivnímu syndromu dětí ve vztahu k aditivům. Zde se zvažuje účast nejen hypersenzitivní reakce, ale možného toxického účinku nebo nutričních vlivů.

### Prevalence

Prevalenčních studií je málo, nejvýznamnější byly provedeny před více než 20 lety. Dánská studie (3) stanovila prevalenci u náhodně vybraných školních dětí na 1–2%. Na směs aditiv reagovaly v této studii pouze děti s atopickým onemocněním, u dětí bez atopického onemocnění nebyla v otevřeném expozičním testu zjištěna žádná reakce. V další, multicentrické dánské studii (4) se autoři zaměřili pouze na děti s atopickým onemocněním. U těchto dětí byla zjištěna prevalence reakcí na aditiva v 2–7%. V otevřeném expozičním testu s použitím směsi aditiv reagovalo 7% dětí. Ve dvojitě slepém expozičním testu reagovala na jednotlivá aditiva 2% dětí: na konzervační látky (atopický ekzém, astma, rýma), na barviva (atopický ekzém, astma, kopřivka, gas-

trointestinální příznaky), na kyselinu citronovou (atopický ekzém, gastrointestinální příznaky). **Z těchto výsledků vyplývá, že reakce na přídatné látky v potravinách nastávají významně častěji u atopických jedinců.** U neatopických jedinců je výskyt reakce na aditiva zřejmě velmi nízký, jak dokládá londýnská populační studie (5), která zjistila prevalenci 0,016. Celkem bylo osloveno a na dotazník odpovědělo 18 582 lidí. Do užšího výběru se dostalo 81 jedinců, z nichž 3 měli pozitivní reakci (bolest hlavy, břišní bolest, ekzém a neklid). Hlavní příčinou bylo přírodní barvivo annato.

### **Chronická kopřivka a aditiva**

Chronická kopřivka je považována za nejčastější projev intolerance na potravinářská aditiva. V německé studii publikované v roce 2010 (6) bylo vyšetřeno 140 pacientů se středně těžkou až těžkou kopřivkou bez jasné příčiny. **Na dietě bez pseudoalergenů se zlepšil 1 ze 3 těchto pacientů.** Tato dieta zahrnovala eliminaci nejen potravin obsahujících přídatné látky, ale také potravin bohatých na aromatické látky a biogenní aminy (rajčata, ovoce, houby, mořské plody, koření, byliny, uzené maso, alkohol). Autoři doporučují zkusit tuto dietu u všech úporných případů chronické kopřivky. Dieta by se měla dodržovat minimálně 4 nebo dokonce 5 týdnů, protože někteří pacienti se zlepšili až po více než 3 týdnech. Mezi nemocnými s pozitivními testy na autologní sérum je procento efektu diety bez pseudoalergenů menší.

Dále byl proveden výzkum u nemocných s kopřivkou, kteří odpověděli v expozičním testu na rajče a bílé víno nealergickým mechanismem. Autoři studie podrobným rozbořem zjistili, že u sledované skupiny není za reakcí histamin, přímá histaminoliberace nebo kyselina salicylová, ale nízkomolekulární, aromatické látky jako aldehydy, ketony a alkohol (7). Příčinou zhoršených projevů kopřivky mohou tedy být také aromatické látky přirozeně se vyskytující v potravinách.

### **Asthma bronchiale a aditiva**

**Syntetické, citronově žluté barvivo tartrazin (E 102)** patří k nejznámějším a nejpoužívanějším přídatným látkám do potravin. Tartrazin je také používán jako barvivo v mnoha lécích. Ve studiích se hledala odpověď na otázku, zda tartrazin vyvolává bronchospasmus u aspirin sensitivních astmatiků. Zkřížená reaktivita s kyselinou acetylsalicylovou a často citovaná inhibice cyklooxygenázy jako hlavní patogenetický mechanismus účinku se jednoznačně nepotvrdil. Ve studii, v které byl u 194 aspirin sensitivních astmatiků proveden expoziční test s tartrazinem (až 50 mg), se v otevřeném expozičním testu objevil bronchospasmus u 7 jedinců, ve dvojité slepém testu byl reprodukovatelný pouze u jednoho z nich (8). Dále byla provedena metaanalýza s použitím Cochranovy databáze s cílem sledovat riziko tartrazinu pro nemocné s astmatem. **Z výsledku vyplývá, že tartrazin nezhoršuje průběh astmatu všeobecně, ale v individuálních případech se intolerance tartrazinu s provokací bronchospasmu může vyskytnout** (9). Kromě provokace astmatické dušnosti může tartrazin vyvolat zhoršení kopřivky, ekzému, a dle kasuistických sdělení způsobit vaskulitidu a dokonce anafylaxi.

Varující jsou výsledky nedávné studie, která zahrnula náhodně vybrané středoškolské studenty. Zjistila, že **studenti, kteří pili limonády (obsahují směs aditiv) pravidelně 3x a vícekrát denně, měli asthma bronchiale významně častěji** (ve 14,7%) oproti těm, kteří nepili pravidelně limonády (v 9,7%) (10). Tento výsledek si jistě zaslouží další výzkum a eventuálně následné regulační stanovisko a doporučení.

**Oxid siřičitý a jeho deriváty (E 228-228)** jsou významným konzervantem, dále mají antioxidační účinky, používají se k bělení a k inhibici enzymového a neenzymového hnědnutí. Přidávají se do sušeného ovoce a zeleniny, nakládané zeleniny, trvanlivého pečiva, ovocných náplní

do pečiva, mrazených mořských plodů, do džemů, marmelád, koncentrátů na bázi ovocné šťávy, do nealkoholických piv, hořčice, medoviny, atd. Používají se také do léčiv. Výsledky studií ukazují, že asi u 5 % nemocných s asthma bronchiale **vyvolají siřičitany bronchospasmus. Ohrožení jsou přitom významně více nemocní s těžkým, kortikodependentním astmatem** (11). Za hlavní příčinu se považuje uvolněný oxid siřičitý, který vyvolá bronchospasmus přes cholinergní reflexní mechanismus. K uvolnění oxidu siřičitého přispívá nízké pH v žaludku. Dalším předpokládaným mechanismem je alergická reakce mediovaná IgE protilátkami, která může být zodpovědná za kasuistická sdělení anafylaktických reakcí a dále deficit mitochondriálního enzymu sulfitové oxidázy. Riziko sulfitů bylo uznáno natolik přesvědčivým, že se oxid siřičitý a jeho deriváty v koncentraci více než 10 mg/kg nebo 10 mg/l objevily jako jediné aditivum na seznamu látek rizikových pro alergiky, které musejí být vždy uvedeny na etiketě balené potraviny (platná legislativa Evropské unie od r. 2002).

Také konzervační látky, **kyselina benzoová a její soli** (E 210–219) jsou uváděny jako možná příčina asthma bronchiale. (Podrobněji o konzervačních látkách dále v textu.)

**Glutaman sodný** (E 621), který se užívá ke zvýraznění chuti, byl diskutován hlavně ve vztahu k syndromu čínské kuchyně (viz dále). Byla také provedena řada studií zabývajících se vlivem glutamanu sodného na bronchiální astma. V roce 2012 byla provedena metaanalýza vycházející z Cochranovy databáze. Kritéria kvality splnily jen dvě kontrolované, randomizované studie u dospělých (u dětí žádná). Tyto studie nezjistily zhoršení astmatu oproti kontrolní skupině.

### **Syntetická barviva a poruchy chování dětí (hyperaktivita, porucha pozornosti)**

Již v roce 1975 vyšla práce, která vyjadřovala podezření na souvislost mezi požitím syntetických barviv a poruchou chování u dětí (hyperaktivita, porucha pozornosti). V roce 2007 byla v Lancetu publikována studie (12) s použitím dvojité slepých expozičních testů, kdy bylo pozorováno významné zvýšení hyperaktivity po syntetických barvivech a kyselině benzoové ve srovnání s placebem. Výsledky jiných studií nebyly konsistentní a jednoznačné. Nicméně při použití vyšší dávky barviva, nejméně 50 mg, reagoval v expozičních testech větší počet dětí. Určitá nejistota z rizika nepříznivého účinku (toxického, hypersensitivního, nutričního) vyprovokovala Evropský parlament ke stanovisku: V případě, že potraviny budou obsahovat **uvedené přídatné látky** (tartrazin E 102, chinolonová žluť E 104, žluť SY E 110, azarubín E 122, ponceau 4R E 124, červeň allura AC E 129), musí být v souladu s nařízením Evropského parlamentu a Rady č. 1333/2008 po 20. červenci 2010 **na obale uvedeno, že „Mohou nepříznivě ovlivňovat činnost dětí“**.

U každé přídatné látky s označením kódu „E“ je udáno nejvyšší povolené množství v potravině. Malé děti mají ale v oblibě **konzumaci dětských nápojů, které jsou přibarvené, slazené umělými sladidly, obsahují zvýrazňovače chuti a konzervanty**. Porovnáme-li vypité množství takto uměle připraveného nápoje mezi dospělým a dítětem a přepočteme-li příjem přídatných látek na kilogram tělesné hmotnosti, musíme dospět k závěru, že **u dítěte byl povolený denní příjem výrazně překročen** (1).

### **Konzervační látky a hypersensitivní reakce**

Konzervační látky zabraňují pomnožení mikroorganismů a následné zkažení a nepoživatelnost potraviny. Mezi nejdůležitější konzervační látky patří kyselina benzoová a kyselina sorbová a jejich soli. Obě látky působí proti pomnožení plísní, kvasinek a některých bakterií. Dalším důležitým konzervantem jsou parabeny. Na rozdíl od kyseliny benzoové a sorbové jsou účinné i v kyselém i mírně alkalickém prostředí proti plísním a gramnegativním bakteriím, částečně i proti grampozitivním bakteriím.

**Kyselina benzoová a její soli** (E 210–219) jsou často používané konzervační látky při výrobě

džemů, rosolů, marmelád, sudových nealkoholických piv, ochucených nealkoholických nápojů a nápojových koncentrátů. V kombinaci s kyselinou sorbovou se používají v hořčici, ve žvýkačkách, v rybích výrobcích, v omáčkách, pomazánkách. Kyselina benzoová a její soli jsou často považovány za **příčinu vzplanutí kopřivky a projevů asthma bronchiale, ale i příčinu nealergické persistující rýmy**. V italské studii byly prováděny dvojité slepé, placebem kontrolované expoziční testy u nemocných s nealergickou persistující rýmou. U 20 pacientů z celkového počtu 226 byla v expozičním testu pozitivní reakce na benzoát sodný (13). Kyselina benzoová a její soli jsou udávány též jako příčina **poruchy chování dětí, kontaktního ekzému a dokonce anafylaktických reakcí** (14).

**Kyselina sorbová a její soli** (E 200–203) se používá jako častý konzervant (ovocné a zeleninové přípravky, kompoty, saláty, sušené ovoce, džemy, marmelády, nealkoholické nápoje, vína s výjimkou vín s přívlastkem, sýry, trvanlivé pečivo, vaječné výrobky, tuky). Kyselina sorbová a její soli jsou uváděny hlavně jako příčina **kontaktní alergie**.

**Parabeny** (E 214–219) patří k významným konzervačním látkám. Používají se například na konzervaci vařených koryšů a měkkýšů, neextrudovaných snacků na bázi obilovin, brambor a ořechů. Jsou známy zvláště jako příčina **kontaktního ekzému** kolem úst, jsou popsány případy generalizovaného kontaktního ekzému.

**Dusitany a dusičnany** (249–252) se používají především pro výrobu masných výrobků. Jsou uváděna **kasuistická sdělení anafylaktické reakce** po požití výrobku s těmito konzervačními přípravky (15).

### **Antioxidanty a hypersensitivní reakce**

Antioxidanty chrání potravinu proti oxidaci vzdušným kyslíkem, zabraňují tak žluknutí tuků a barevným změnám potravin. Vedle sulfitů patří mezi významné antioxidanty **butylhydroxyanisol (BHA), butylhydroxytoluen (BHT)** (E 320, E 321), které se nacházejí v tučných a olejích pro přípravu tepelně zpracovaných potravin, obsahují je snacky na bázi obilovin, sušené polévky, žvýkačky, látky určené k aromatizaci. Byly popsány případy, kdy BHA a BHT provokovaly **kopřivku a kontaktní ekzém**.

### **Přídavné látky a kontaktní alergie**

**Sulfity** byly potvrzeny jako významný kontaktní alergen. Sulfity jsou velmi rozšířeně používány nejen v potravinářském průmyslu, ale i v kosmetice a léčivech. K potvrzení kontaktní alergie na sulfity se doporučují epikutánní testy s metabisulfitem sodným (16).

Tak, jak je uvedeno výše, kontaktní ekzémy se vyskytují také po dalších **konzervačních látkách** (kyselina benzoová a sorbová a jejich soli, parabeny), dále po **antioxidantech** BHA a BHT.

K **aromatizaci** se používají různé látky, které se přirozeně vyskytují v potravině nebo vznikají z prekurzorů při zpracování či vaření potravin. Jde vesměs o nízkomolekulární látky. Působí jako hapteny a patogenetickým mechanismem pozdní buněčné imunitní přecitlivělosti mohou vyvolat kontaktní alergickou reakci, např. ekzém kolem úst. Předpokládá se, že mohou zhoršovat atopický ekzém či provokovat kopřivku. Nebyla potvrzena příměs bílkoviny z původní potravině a je nepravděpodobné, že by vyvolaly systémovou reakci (17).

### **Vanilin**

**Hexylcinnamal** (aldehyd odvozený od kyseliny skořicové)

**Peruánský balzám** (Peruánský balzám se získává z tropického stromu vonodřevu balzámového. Je pěstován v tropické Americe již stovky let jako zdroj kadidla a také jako léčivá rostlina. V dnešní době slouží zejména při výrobě parfémů. Mezi hlavní vonné látky náleží kumarin, vanilin, kyselina skořicová, kyselina benzoová.)

## **Menthol** (součást silice máty peprné)

Tyto aromatické látky jsou obsaženy např. ve žvýkačkách, bonbónech, zubních pastách, dentálních vodách, cigaretách, dentálních přípravcích, kosmetice a v lécích.

## **Glutaman sodný a syndrom čínské kuchyně**

Nejnámějším a diskutovaným aditivem používaným ke zvýraznění chuti patří kyselina glutamová a její soli, hlavně **glutaman sodný** (E 621). Kyselina glutamová je neesenciální aminokyselina, která se nachází ve vázané formě ve většině bílkovin všech živých organismů. V běžné potravě je její denní spotřeba ve vázané formě kolem 10 g a ve volné formě asi 1 g. Volná kyselina glutamová výrazně dráždí chuťové buňky a má masovou chuť. Vyšší koncentrace se vyskytují ve většině hub, kterým dodávají charakteristickou chuť, dále v některých sýrech (parmezán, rokfór) a ve zralých rajčatech. Vysoké koncentrace se nacházejí v sójové omáčce a v polévkových kořeních. Proto se glutaman sodný dává do souvislosti se „syndromem čínské kuchyně“. Příznaky tohoto syndromu se objevují do 10–20 minut po jídle. Jde o zarudnutí kůže, parestesie, bolest na hrudníku, závratě, pocení, bolest hlavy, bušení srdce, povšechná slabost, nevolnost a zvracení. Příznaky trvají 15 až 60 minut. **FDA (Food and Drug Administration) si v roce 1995 nechala vypracovat analýzu rizika glutamanu sodného a uzavřela, že v hladinách podstatně nižších než 3 g, v kterých ho konzument běžně přijímá v potravinách, je glutaman sodný bezpečný** (18). Tomuto závěru předcházela studie s dospělými pacienty, v které reagovalo na placebo 5-10 % testovaných a na 5 mg glutamanu sodného 30 až 40 % testovaných (19). Příznaky se objevovaly od dávky 2,5 mg. Mezi příznaky nebyl žádný běžný alergický projev jako je astma, alergická rýma, kopřivka, otok, zánět spojivek, anafylaxe. Astmatické potíže byly pozorovány až při dávce podstatně vyšší (nad 2,5 g). Výsledek multicentrické studie (20) s použitím dvojité slepé, placebem kontrolované expozice ukázal, že velké dávky glutamanu sodného (5 g) požitého samostatně mohou vyvolat větší potíže než placebo. Ze 130 pacientů, kteří udávali potíže, byl test pozitivní u 53 % a na placebo reagovalo 28 % pacientů. Šlo většinou jen o krátce trvající zarudnutí. Potíže navíc nebyly reprodukovatelné. Příznaky nebyly pozorovány, když byl glutaman sodný požit s potravinou obsahující cukry a bílkoviny, které snižují hladinu glutamanu v krvi.

## **Umělé sladidlo aspartam**

**Aspartam** (E 951) je zdrojem fenylalaninu a metabolizuje se na formaldehyd. Je udáván neurotoxický efekt s provokací **migrenozních bolestí hlavy**. Některé studie toto nepotvrdily, nicméně zvažuje se, že tolerovaná dávka aspartamu je individuální a probíhají další studie, které možná povedou ke snížení povolené dávky. Někteří autoři zvažují vazbu na formaldehyd (pozitivní epikutánní test na formaldehyd).

Aspartam jako příčina kopřivky nebyl jednoznačně potvrzen s použitím dvojité slepých, placebem kontrolovaných expozičních testů.

Dánští autoři zjistili v prospektivní studii zvýšený **výskyt bronchiálního astmatu a alergické rýmy u dětí (18 měsíců a 7 let) matek, které v těhotenství pily slazené nealkoholické nápoje**, které obsahují syntetická sladidla. Ještě významnější vazba byla při pití sycených nealkoholických nápojů, které obsahují větší množství syntetických sladidel. V jiné studii tito autoři zjistili nepříznivý vliv příjmu nízkokalorických jogurtů. Tuto skutečnost dali do souvislosti se zvýšeným obsahem syntetických sladidel v „light“ jogurtech (21).

## **Přídavné látky v potravinách přírodního původu jako možný zdroj alergenů**

Potravinářská aditiva lze rozdělit na aditiva přirozeného původu a synteticky vyrobená. V aditivech přirozeného původu může být přítomna imunogenní bílkovina či glykoprotein a musíme počítat s možnou alergickou reakcí.

### **Přírodní barviva:**

**Karmín, košenila** (E 120, žluté až oranžové barvivo) se nachází např. ve zmrzlínách, džusech, cukrovinkách a dalších. Zdrojem karmínu jsou vysušená těla samiček hmyzu *Dactylopius coccus*, jehož bílkovina je v konečném produktu obsažena. Může vyvolat i závažné alergické reakce mediované IgE protilátkami.

**Annato, bixin, norbixin** (E 160b, žluté až červenooranžové barvivo) lze nalézt v sýrech, jogurtech, margarínech, v pečivu, vánočce, pudinku, v cukrářských výrobcích, tucích, sýrových tyčinkách. Získává se ze semen rostliny oreláník barvířský původem z Jižní Ameriky. Na americkém kontinentu se používá pasta ze semen např. k obarvení marinád, omáček.

### **Zahušťovadla:**

Zahušťovadla se používají k zahuštění omáček, zálivek, instantních polévek, jogurtů, kečupu, majonéz, atd. Dále se používají v masném průmyslu při výrobě restrukturovaných výrobků k dosažení vzhledu a konzistence, která je podobná výrobku vyrobeného pouze z masa.

Jsou publikovaná kazuistická sdělení alergických reakcí na tyto látky.

**Agar, guma Euchema** (E 406, E 407a) – zdrojem je mořská řasa

**Guarová guma** (E 412) – zdrojem jsou guarové boby, semena rostliny podobné fazoli

**Arabská guma** (E 414) – získaná z mízy některých druhů akácií

### **Emulgátory:**

**Lecitin (fosfolipid)** (E 322) se získává hlavně ze sójových bobů a vaječného žloutku. Je tedy potenciální rizikem pro osoby alergické na tyto potraviny.

### **Pomocné látky používané při zpracování potravin:**

**Papain:** Enzymy jsou bílkovinné povahy, jsou inhalačními alergeny ve zpracovatelském průmyslu, ale je popsáno několik případů systémové alergické reakce po požití masného výrobku, který obsahoval papain. Byla potvrzena účast IgE mediované reakce (22).

Po požití chleba, při jehož přípravě se používá  **$\alpha$ -amylasa** získaná z *Aspergillus oryzae*, byl popsán bronchospasmus (potvrzeno dvojitě slepým expozičním testem). V jiném případě se po požití bílého chleba objevila rýma, alergický zánět spojivek a kopřivka. Enzym není inaktivován pečením. IgE mediovaná reakce byla potvrzena průkazem sérového specifického IgE a pozitivním kožních prick testem na *Aspergillus oryzae* (23).

### **Látky určené k aromatizaci potravin:**

Mohou obsahovat stopy bílkoviny původní suroviny. To je zřejmé **při použití jiné potraviny či koření k aromatizaci**. Koření může vyvolávat reakce zvláště v rámci pylově potravinového syndromu, ale zvažuje se také jejich farmakologický efekt (mnoho koření obsahuje alkaloid kapsaicin, který působí na senzory nervy).

Dále je třeba zvažovat kontaktní alergické reakce na nízkomolekulární aromatické látky (viz odstavec týkající se kontaktních reakcí).

### **Přírodní antioxidanty:**

Silné antioxidační vlastnosti má řada druhů koření (rozmarýn, šalvěj, kurkuma, zázvor, oregano, tymián), ovesná mouka a další obiloviny, sója, cibule, paprika. Tyto přírodní antioxidanty nemusí být označovány „E“ kódem. Mohou být zdrojem skrytých alergenů, na které je třeba myslet v diferenciálně diagnostické rozvaze při rozboru jídelníčku

### **Diagnóza hypersenzitivních reakcí na přídavné látky**

Při podezření na alergii či intoleranci na aditivum je nejdůležitější diagnostickou metodou podrobná **anamnéza**. Již z anamnézy získáme představu, zda máme před sebou atopika, zda jde o pylového alergika, jaký je charakter obtíží a zda je vazba potíží na jídlo. Je třeba vyloučit jiná, např. gastroenterologická či metabolická onemocnění. U nemocného s preexistující potravinovou alergií pátráme po skrytých alergenech. Podezření na potravinářské aditivum nabývá na důraznosti, pokud potíže vznikají po jídle připraveném v restauračním zařízení a pokud potíží předchází jídla, v kterých lze očekávat přídavné látky (polotovary, instantní přípravky, konzervované přípravky, uzeniny, slazené nápoje, alkoholické nápoje, atd.). Velmi důležité je získat nemocného pro spolupráci a přimět ho k detailnímu zaznamenání složení jídla (ale i další činnosti v době vzniku potíží - tělesná námaha, horká lázeň, atd.) před alergickou reakcí. Rozbor jídelníčku při opakované reakci může vést k významnému podezření a k **sestavení eliminační diety** cíleně zaměřené na vyloučení konkrétních přídavných látek. Mnohdy se nám nepodaří získat konkrétní podezření a je nutné sestavit dietu s výrazným omezením nebo vyloučením přídavných látek kompletně. To znamená vyloučit všechny potraviny, které projdou zpracováním v potravinářském průmyslu a obsahují konzervační látky, barviva, antioxidanty, umělá sladidla, atd. Při sestavování diety může být pomocný seznam potravin, do kterých je zakázáno přidávat aditiva (viz tab. 1). Během diety by nemocný měl zaznamenávat skóre intenzity obtíží k posouzení efektu diety. Při významném zlepšení příznaků během diety je ideální potvrdit reakci na podezřelé aditivum pomocí **expozičního testu** (24). V první fázi je vhodné provést otevřený expoziční test s požitím směsi aditiv (limonáda) v přiměřené, nejlépe stoupající dávce. Pozitivní odpověď v otevřeném expozičním testu by měla být potvrzena dvojitě slepým, placebem kontrolovaným expozičním testem s jednotlivými aditivy. Dvojitě slepý test je většinou prováděn pomocí kapslí.

**Tab. 1** Seznam potravin, k jejichž výrobě nelze použít přídavné látky (1):

- nezpracované potraviny – med
- neemulgovaný tuk a oleje
- máslo
- plnotučné, polotučné a odtučnělé mléko, pasterované nebo sterilované včetně ošetřeného vysokou teplotou a smetana
- neochucené kysané mléčné výrobky s živou kulturou
- přírodní minerální vody a balené pramenité vody
- káva s výjimkou ochucené instantní kávy a kávových extraktů
- nearomatizovaný čaj
- cukr
- sušené těstoviny kromě bezlepkových těstovin nebo těstovin určených pro hypoproteinové diety
- neochucené podmáslí s výjimkou sterilovaného podmáslí

Tam, kde je pro rozvoj reakce důležitý kontakt se sliznicí (např. sulfity), musí být v expozičním testu kontakt zajištěn a použití kapslí není vhodné. Při testování účinku sulfitů na asthma bronchiale je vhodné použít limonádu s kyselým pH, což zajistí větší uvolnění SO<sub>2</sub>. Expoziční testy musí být prováděny co nejspolehlivější metodikou a s vědomím možného rizika. V každém případě diagnostika intolerance na přídatné látky v potravinách je diagnosticky obtížná a časově náročná.

**Laboratorní a kožní testy** mají v diagnostice intolerance na přídatné látky do potravin velmi omezený význam. Alergickou reakci mediovanou IgE protilátkami lze očekávat u aditiv přírodního původu. U ostatních aditiv je IgE protilátkami zprostředkovaná reakce zvažována zcela výjimečně jako jedna z možných patogenetických mechanismů, např. u sulfitů a parabenů. V těchto ojedinělých případech, zvláště jde-li o systémovou alergickou reakci, může snad být užitečné provedení kožních testů, ev. vyšetření specifického IgE. Rutinní provádění těchto testů je však nepřínosné. Ojediněle je uváděn přínos basofilního aktivačního testu, kde se může uplatnit přímý aktivační účinek aditiva na basofily. U kontaktních reakcí je běžnou, užitečnou praxí epikutánní test.

## Léčba

Nemocný se zjištěnou přecitlivělostí na aditivum musí danou látku z jídelníčku vysadit. Pro mnohé to znamená významnou změnu jídelníčku. V současné, uspěchané době instantních přípravků, polotovarů, apod. to nemusí být jednoduché. V případě doporučení diety bez potravinářských aditiv nás uklidňuje vědomí, že pacient touto dietou získá zdravější jídelníček. Získání zdravějšího životního stylu je pozitivní stránkou tohoto problému. Nemocný musí být informován, v jakém spektru potravin se rizikové aditivum nachází, jaký je nejen jeho „E“ kód, ale i celý název a musí důsledně sledovat složení výrobku. Nemocného je třeba vybavit léky na první pomoc, zvláště tam, kde byly v anamnéze celkové anafylaktické reakce a kde je zvažována účast IgE protilátek v patogenезi.

U nemocných s chronickou idiopatickou kopřivkou je doporučena dieta s nízkým obsahem tzv. pseudoalergenů, to znamená vyloučit nejen potraviny obsahující přídatné látky, ale také potraviny bohaté na histamin, popř. ostatní biogenní aminy, potraviny bohaté na aromatické a dráždivé látky (ovoce), alkoholické nápoje, koření a byliny. Až na vyloučené ovoce by tato dieta neměla být problematická z hlediska nutričního a může přinést až u jedné třetiny pacientů se středně těžkou a těžkou chronickou kopřivkou zmírnění potíží bez medikamentosního zásahu. Dietu je doporučeno dodržovat minimálně 4-5 týdnů, protože zlepšení někdy nastupuje až po několika týdnech. Obdobnou dietu lze zkusit v době exacerbace atopického ekzému.

## Závěr

V literatuře je za posledních 30 let řada sdělení o potravinářských aditivech, často s rozporuplnými výsledky v závislosti na testované populaci a na metodice. Potvrdit reakci na potravinářské aditivum je mnohdy obtížné, protože reakce nejsou často reprodukovatelné i tam, kde v jednom dvojité slepém testu je objektivní reakce, podruhé se neopakuje. Předpokládá se, že se uplatňuje kombinace různých aditiv, samozřejmě závislost na dávce a zřejmě další vlivy. To potvrzuje zkušenost, že v otevřeném expozičním testu, který lépe napodobuje přirozenou situaci, kdy se většinou testuje kombinace aditiv (např. v limonádě), je reprodukovatelnost zachována častěji. Poznání patogenetických mechanismů významněji nepokročilo a stále tápeme. Nemáme žádný spolehlivý kožní test nebo laboratorní metodiku k potvrzení reakce. Nicméně se zdá, že hypersensitivní reakce na přídatné látky se vyskytují významně častěji u atopických jedinců. Výsledky některých studií je nutné brát jako podnět k dalšímu zkoumání či podnět k opatrnosti.



Pro dětskou populaci bude jistě přínosné, zda se potvrdí vliv barviv, popřípadě kyseliny benzoové na chování dětí, zda se potvrdí vliv přídatných látek v dietě matky na rozvoj alergických projevů u dítěte, ev. vliv potravinářských aditiv na výskyt astmatu u mladistvých tak, jak naznačily některé studie.

Nemůžeme nic zkazit, pokud budeme maminky varovat před zbytečným, nadměrným popíjením slazených limonád a přejídání se cukrovinkami, které je tak časté u malých dětí. Redukce příjmu přídatných látek nevede k nutričnímu deficitu na rozdíl od eliminace potravinových alergenů, ale přispívá ke zdravějšímu životnímu stylu.

### **Literatura:**

1. Pracovní skupina České technologické platformy pro potraviny, Potravinářská komora České republiky. Přídatné látky v potravinách. Praha 2012.
2. Johansson SGO, Hourihane JO'B, Bousquet J, Brujijmzeel-Koomen C, Dregorg S, et al. A revised nomenclature for allergy. *Allergy* 2001; 58: 813-824.
3. Fuglsang G, Madsen Ch, Saval P, Ósterballe O. Prevalence of intolerance to food additives among Danish school children. *Ped Allergy Immunol* 1993; 4: 123-129.
4. Fuglsang G, Madsen C, Halcken S, Jorgensen M, Ostergaard PA, Ósterballe O. Adverse reactions to food additives in children with atopic symptoms. *Allergy* 1994; 49: 31-37.
5. Young E, Patel S, Stoneham M. The prevalence of reaction to food additives in a survey population. *J R Coll Physicians Lond* 1987; 21: 241-247.
6. Magerl M, Pisarevskaja D, Scheufele R, Zuberbier T, Maurer M. Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial. *Allergy* 2010; 65: 78-83.
7. Zuberbier T, Pfrommer Ch, Specht K, Vieths S, Bastl-Borrmann R, Worm M, Henz BM. Aromatic components of food as novel eliciting factors of pseudoallergic reactions in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 343-348.
8. Stevenson D, Simon R, Lumry W, et al. Adverse reactions to tartrazine. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78:182-191.
9. Ardern KD, Ram FS. Tartrazin exclusion for allergic asthma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2001.
10. Park S, Blanck HM, Sherry B, Jones SE, Pan L. Regular-soda intake independent of weight status is associated with asthma among US high school students. *J Acad Nutr Diet* 2013; 113: 106-11.
11. Busch RK, Taylor SL, Holden K, et al. Prevalence of sensitivity to sulfiting agents in asthmatic patients. *Am J Med* 1986; 81: 816-820.
12. McCann D, Barrett A, Cooper A, et al. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 1560-7.
13. Pacor ML, Lorenzo GD, Martinelli N, et al. Monosodium benzoate hypersensitivity in subjects with persistent rhinitis. *Allergy* 2004; 59: 192-197.
14. Michils A, Vandermoten G, Duchateau J, et al. Anaphylaxis with sodium benzoate. *Lancet* 1991; 337: 1424-5.
15. Hawkins CA, Katelaris CH. Nitrate anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 74-76.
16. Garcia-Gavin J, Parente J, Grossens A. Allergic contact dermatitis caused by sodium metabisulfite: a challenging allergen: a case series and literature review. *Contact Dermatitis* 2012; 67: 260-9.

17. Taylor SL, Dormedy ES. The role of flavoring substance in food allergy and intolerance, *Adv Food Nutr Res* 1998; 42: 1–44.)
18. Taylor SL, Dormedy ES. The role of flavoring substance in food allergy and intolerance. *Adv Food Nutr Res* 1998; 42: 1–44.
19. Yang WH, Drouin MA, Herbert M, Mao Y, Karsh J. The monosodium glutamate symptom komplex: Assessment in a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 757–762.
20. Geha RS, Beiser A, Ren C et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, multiple-challenge evaluation of reported reactions to monosodium glutamate. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 973–980.
21. Maslova K, Strom M, Olsen SF, Halldorsson TI, Krauss-Etschmann S. Consumption of Artificially-Sweetened Soft Drinks in Pregnancy and Risk of Child Asthma and Allergic Rhinitis. Published online 2013.
22. Mansfield L, Bowers C. Systemic reaction to papain in a nonoccupational setting. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 530–537.
23. Kanny G, Moneret-Vautrin DA.  $\alpha$ -amylase contained in bread can induce food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 132–133
24. Reese I, Zuberbier T, Bunselmeyer B, Erdmann S, et al. Diagnostic approach for suspected pseudoallergic reaction ro food ingredients. *JDDG* 2009; 7: 70–77.

Adresa autora:

MUDr. Květuše Ettlerová

Alergologie a klinická imunologie s.r.o.

Jeronymova 750

500 02 Hradec Králové

e-mail: ettlerova@seznam.cz

# **Kožní testy na alergii (Testy lege artis a v praxi, výpovědní hodnota)**

MUDr. Luděk Hochmuth  
Ambulancia alergologie a klinické imunologie,  
II. interná klinika FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica



## **Kožní testy na alergii. (Testy lege artis a v praxi, výpovědní hodnota)**

**MUDr. Luděk Hochmuth. Ambulancia alergologie a klinické imunologie,  
II. interná klinika FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica.**

Kožné testy (dnes prevažne vykonávané metodikou vpichu – skin prick test, SPT) tvoria základnú diagnostickú metódu pri hľadaní kauzálneho alergénu. Ide o starú, roky používanú metódu, ktorá prešla svojim vývojom. V minulosti používané testovacie látky vyrábané extrakciou z prirodzených zdrojov sa často líšili v obsahu kauzálneho alergénu a prímiesou balastných látok. Výsledky testov preto nie vždy zodpovedali skutočnej senzibilizácii. V posledných dekádach prebehol intenzívny technologický vývoj hlavne pri príprave diagnostických alergénov s dôrazom na ich štandardizáciu. Aj keď samotné vykonanie kožných testov nie je príliš náročné, má viaceré úskalia a limity, ktoré je potrebné poznať a počítať s nimi. Najdôležitejšia je interpretácia zistených výsledkov, ich zasadenie do kontextu celkového ochorenia, ďalších nálezov a posúdenie váhy pozitívnych ale aj negatívnych výsledkov. V súčasnosti sme svedkami ďalšej technologickej revolúcie pri zavádzaní a dostupnosti molekulovej (komponentovej) diagnostiky v alergológii. Pri porovnaní rôznych metodík sa lekár môže dostať do rozpakov pri nie vždy vzájomne korelujúcich výsledkoch. Objavujú sa aj pochybnosti o mieste kožných testov v modernej diagnostike alergických ochorení. Aj keď nepoznáme odpovede na všetky otázky, možno povedať, že kožné testy aj v súčasnosti majú pevné miesto v diagnostickom reťazci alergológa. Seminár sa bude venovať jednotlivým aspektom alergologickej diagnostiky pomocou kožných testov:

1. Úvod: diagnostika v alergológii, niečo z histórie
2. Kožné testy: rôzne druhy – intradermálne, vpichové (prick testy), náplastové, iné
3. Indikácie
4. Kontraindikácie
5. Bezpečnosť a riziko testovania
6. Interferencie: ovplyvnenie kožnej reaktivity stavom pokožky, inými ochoreniami, liekmi
7. Výbava k testom: testovacie roztoky, lancety, ďalšie pomôcky
8. Výber spektra testovaných alergénov: anamnéza, prostredie, profesia, peľová situácia (využitie dát peľovej informačnej služby)
9. Metodika testov: výber testovacieho poľa, príprava pokožky, aplikácia testovacieho roztoku, odčítanie testov, následné opatrenia
10. Hodnotenie testov: pozitivita, negativita, možné skreslenie testov
11. Interpretácia testov: hodnotenie v kontexte ochorenia, hľadanie kauzálnej súvislosti, váha pozitívnych a negatívnych výsledkov
12. Postavenie kožných testov v ére modernej laboratórnej diagnostiky: prirodzené a rekombinantné alergény, špecifické IgE, molekulová (komponentová) diagnostika
13. Literatúra, smernice



# **Nealkoholová rizika alkoholických nápojů**

Doc. MUDr. Milan Teřl, PhD.

Klinika pneumologie a ftizeologie, FN a LF UK v Plzni





## **Nealkoholová rizika alkoholických nápojů**

***Doc. MUDr. Milan Teřl, PhD., Klinika pneumologie a ftizeologie, FN a LF UK v Plzni***

Alkoholické nápoje jsou zdrojem potěšení i četných zdravotních rizik.

Všeobecná rizika jsou dobře známa, vyplývají především z obsahu vlastního alkoholu a jejich míra bývá přímo úměrná konzumovanému množství.

Alkoholické nápoje však obsahují pestrou škálu nealkoholických složek, které rovněž mohou být zdrojem zdravotních rizik – kancerogeny, cukry, alergeny, biogenní aminy, sulfity a jedy.

Přednáška podává základní přehled alkoholických nápojů, zmiňuje důležité technologické postupy jejich výroby a uvádí nejdůležitější výchozí komponenty nejčastěji konzumovaných druhů (pivo, klasická, dezertní a ostatní vína, lihoviny, resp. destiláty, brandy a likéry).

Pokud alkoholický nápoj vyvolává nežádoucí reakce alergickými nebo pseudoalergickými mechanismy, potíže se mohou objevit již po malém množství nápoje. Především této problematice, spolu s uvedením krátkých ilustrativních kazuistik, je věnována podstatná část sdělení.



# **Teorie a praxe hypersensitivity na včelu a vosu**

MUDr. Bronislava Novotná, PhD.  
Alergologie, Interní gastroenterologická klinika  
MU FN Brno



## Teorie a praxe hypersensitivity na včelu a vosu.

**MUDr. Bronislava Novotná, PhD. Alergologie, Interní gastroenterologická klinika  
MU FN Brno**

### Epidemiologie

Alergie na hmyz není vzácná. V anamnéze systémovou reakci na hmyz udává 1 % dětí a 3 % dospělých. Kromě toho dalších 5 % má neobvykle velký nebo prolongovaný otok v místě bodnutí (velká lokální reakce). Senzibilizace na hmyz blanokřídlých (Hymenoptera) je na druhé straně častější, pozitivní kožní test nebo specifické IgE (sIgE) v séru se vyskytuje u  $\geq 20\%$  dospělých. Několik týdnů po bodnutí až u 30–40 % osob. Tato asymptomatická senzitivita je často přechodná, u většiny pacientů mizí za několik let. Avšak pokud perzistuje, senzibilizace na hmyz je spojena s odhadovanou 15 % pravděpodobností systémové reakce na následné bodnutí (1).

Mínění expertů EAACI (Expert Opinion 2013) upozorňuje na nepřesnosti v epidemiologických údajích, protože případy nejsou hlášeny, ale také pro používanou samotnou definici anafylaxe, která se liší. Experti také upozorňují na to, že alergie na hmyz má dopad na kvalitu života pacienta, která nezávisí na stupni tíže anafylaxe, ale i na obavách z bodnutí. Tyto obavy změny životní styl a chování a zhoršují kvalitu života, dokonce po mírné systémové reakci. Pro některé vyvolávající faktory je typické, že expozice k alergenu působí jako booster. Předchozí mírná reakce může být následovaná daleko závažnější reakcí po následném bodnutí (2).

Alergie na jed hmyzu je nejčastější příčina těžké anafylaxe v centrální Evropě, počítající většinu anafylaktických reakcí u dospělých a druhou nejčastější příčinu u dětí. Za poslední dekádu, epidemiologické studie prokazují prevalenci systémové reakce na hmyz mezi 0,3 % a 8,9%. Incidence fatální anafylaktické reakce je udávána od 0,03 k 0,48 případů na 1 milion obyvatel za rok. Případy fatální anafylaxe na hmyzí jed představují 20 % z letálních anafylaktických reakcí jakékoli příčiny (2).

### Složení jedů

Včelí jed obsahuje 5 alergenů známé sekvence. Phospholipáza A<sub>2</sub> (Api m1), hyaluronidáza (Api m2), mellitin (Api m4), API m6 a kyselá fosfatáza (Api m 3).

Jed čmeláka obsahuje phospholipázu A<sub>2</sub> (Bom p 1), proteázu (Bom p4), hyaluronidázu a kyselou fosfatázu a několik dalších proteinů, které se nenacházejí v jedu včely.

Vosí jed. hlavním alergenem je phospholipáza A<sub>1</sub> (Ves v 1), hyaluronidáza (Ves v2) a antigen 5 (Ves v 5).

### Diagnostické testy (1).

Důvodem diagnostických testů je potvrdit alergickou senzibilizaci na jed a pomoci definovat riziko budoucí systémové reakce. U pacientů s anamnézou systémové reakce na bodnutí, frekvence systémové reakce na následné bodnutí koreluje s tíží předchozí reakce.

Kožní testy je nutno provádět **za 1–2 měsíce po bodnutí**, aby nebyly falešně negativní během refrakterní periody. U prick testů (SPT) testujeme stoupající dávky hmyzího jedu od 0.01 až 100  $\mu\text{g/ml}$ . Pokud jsou SPT negativní, pak pokračujeme v i.d. testech (IDT) 0.02 ml jedu. Použité koncentrace jsou od 0.001 do 1  $\mu\text{g/ml}$  Využíváme odlišný extrakt, který nesmí obsahovat glycerin. Pro koncentraci 1  $\mu\text{g/ml}$  hmyzího jedu je senzitivita 90 %. Senzitivita s IgE je nižší než IDT (3).

V studii, která použila provokační test bodnutím, systémová reakce se objevila u více než 40 % osob s předchozí těžkou systémovou reakcí, ale pouze u 23 % s předchozí střední systémovou reakcí a u 17 % těch s mírnou (kožní systémovou reakcí).

Diagnostické hodnocení alergie na hmyz sumarizuje tabulka 1.

Tab.l. Diagnostické hodnocení alergie na hmyz

proměnná	anamnéza	kožní test	specif. IgE	BAT	rekombinantní alergen	RAST inhibice	bazální tryptáza
<b>diagnóza</b>							
bez reakce	X						
LLR	X						
mírná SR	X	X	X				
anafylaxe	X	X	X	X	X	X	X
<b>predikce těžké</b>	X			X			
<b>reakce na bodnutí</b>							
<b>Nebo na VIT</b>							
<b>zkřížená reaktivita</b>							
<b>(včela/vosa)</b>					X	X	
<b>ukončení VIT</b>	X			X			X

LLR – large local reaction velká kožní reakce, SR – systemic reaction-systémová reakce, VIP – venom immunotherapy- imunoterapie na jed hmyzu, BAT- basophil activation test- test aktivity bazofilů

Hladina senzitivity kožních testů nebo pozitivita s IgE nepředpovídá přesně tíži reakci na bodnutí. Je potřeba vytvořit přesný skrínigový test, **protože polovina fatálních reakcí se vyskytuje u osob bez předchozí anamnézy reakce na bodnutí.**

**Až 30 % osob s anamnézou systémové reakce má negativní výsledky kožních testů a průměrně 15 % osob s pozitivní anamnézou nemá detekované sIgE. V provokačních studiích pouze 6 % takových osob má systémovou reakci.**

Výsledky testů mohou během refrakterní periody být u 20 až 50 % pacientů negativní, ale stávají se za 4–6 týdnů po bodnutí pozitivními.

Při rozhodování o provedení diagnostických testů, je nutno zvážit riziko těžké reakce. Diagnostické testy jsou indikovány pouze u osob ve vysokém riziku systémové reakce.

**Test aktivity bazofilů (basophil activation test – BAT) je více senzitivní než ID test u pacientů s negativním výsledkem sIgE a kožních testů (KT) a předpovídá riziko systémové reakce na VIT.** Expresí CD63 na bazofilech byla vyšší u pacientů, kteří neodpovídali na VIT (selhání léčby), korelovala s protektivní imunní odpovědí na VIT na včelu u dětí a předpovídala senzibilizaci na včelu po VIT (klinický relaps). Zůstávají nesrovnalosti v provedení, analýze a interpretaci BAT, ale pokud bude test standardizovaný, bude slibným a cenným doplňkem našich diagnostických možností.

Užití **rekombinantních hmyzích alergenů** pro diagnózu představuje možné výhody, zvláště schopnost odlišit zkříženou reaktivitu včelí a vosí senzitivity od duální specifické senzibilizace. Zkřížená reaktivita je často přičítána zkříženě reagujícím karbohydrátovým derterminátám, které nejsou exprimovány na rekombinantních proteinech. Rekombinantní vosí alergeny mají

více než 90% aktivitu nativního proteinu, ale rekombinantní Api m 1 má široce variabilní aktivitu, který může záviset na konkrétní metodě a zdroji rekombinantního proteinu.

### **Alergen – specifické IgG**

Alergen – specifické IgG stoupají po bodnutí, nekorelují s přítomností nebo nepřítomností alergické reakce na bodnutí. VIT je doprovázená zvýšením s IgG, ačkoli ani koncentrace (nebo změna koncentrace) ani poměr IgE/IgG nekoreluje s klinickou odpovědí na VIT.

Rutinní sledování s IgG na hmyzí jed v diagnóze hmyzí alergie před a po léčbě není doporučeno.

### **Kdy doporučit VIT**

Indikací zahájení VIT je anamnéza systémové reakce a pozitivní výsledky kožních testů nebo s IgE. Avšak frekvence systémové reakce u takových pacientů se vyskytuje mezi 25 a 75%.

Pacienti s pozitivitou s IgE, ale bez systémové reakce (asymptomatická senzibilizace) a ti s velkou lokální reakcí (LLR) a také ti s pouze mírnou (kožní) systémovou reakcí tvoří problematickou skupinu v rozhodování o zahájení VIT. Pouhá přítomnost s IgE na hmyz je spojena s téměř 5–10% možností systémové reakce. Zdůvodnění VIT pro možná rizika při jeho podávání se proto stává záležitostí nejen medicínského rozhodnutí, ale také zvážení jeho vlivu na kvalitu života.

### **Nízké riziko**

**Velká lokální reakce (large local reaction – LLR) na bodnutí je IgE mediovaná pozdní fáze zánětlivé reakce**, která může být velmi silná a vyžaduje léčbu kortikosteroidy. Bez ohledu na přítomnost významných hladin hmyzích IgE, možnost následné systémové reakce je relativně malá, v rozmezí 5 až 10% (většina z nich nebude závažná). VIT proto není nezbytná pro pacienty s LLR. Avšak pacienti s nevyhnutelnou expozicí k bodnutí a ti, kteří vyžadují steroidní léčbu pro těžkou lokální reakci každý rok, mohou přivítat VIT jako efektivní metodu prevence. Výsledky studií jsou rozdílné. Některé dokladují redukci velikosti a trvání lokální reakce po VIT. Jiné studie, které hodnotí riziko následné systémové reakce, prokazují pouze 1% incidenci systémové reakce, která byla závažnější než předchozí.

### **Vysoké riziko**

Jedno z nejvíce rizikových faktorů pro těžkou reakci, je předchozí těžká reakce po bodnutí. Dokonce 10–20 let po těžké reakci, riziko systémové reakce na bodnutí je i nadále u 70% dospělých a 30% dětí. Vysoké riziko těžké reakce bývá u pacientů s rychlým začátkem reakce, dále u těch, které nemají kožní příznaky a u pacientů v pokročilejším věku.

Stoupají důkazy o tom, že zvýšená bazální hladina sérové tryptázy (> 11.4 ng/ml) je spojena s vyšším rizikem těžké reakce po bodnutí, se zvýšenou pravděpodobností systémové reakce na VIT nebo se selháním VIT. Bývá také spojena se zvýšenou možností fatální reakce na bodnutí po ukončení VIT. Zvýšená hladina bazální tryptázy se vyskytuje u průměrně 10% pacientů se systémovou reakcí a až u 25% z nich s hypotenzí reakcí. Zvýšená hladina bazální tryptázy je indikátor probíhající onemocnění žírných buněk včetně mastocytózy.

### **Specifická alergenová imunoterapie hmyzím jedem (Venom Immunotherapy-VIT).**

#### *Úvodní – počáteční VIT*

Rozhodnutí o zahájení VIT je založeno na anamnéze, diagnostických testech a přítomnosti nebo nepřítomnosti vysoce rizikových faktorů pro těžkou reakci.

Pravděpodobnost těžké reakce je nejvyšší u pacientů se zvýšenou bazální hladinou tryptázy

v séru, s alergií na včelu nebo, kteří mají souběžná onemocnění vyžadující medikaci (viz dále). Ve většině světa kožní systémové reakce nejsou uznávány jako jasná indikace pro VIT.

### *Dávky a schéma*

Počáteční dávka úvodního schématu je často velmi malá (průměrně 0.01 µg). Některé studie začínají dávkou od 1–6 µg. Úvodní schéma u tradičních standardních programů trvá 15–20 týdnů, modifikovaných rush protokolů (6-8 týdnů), rush protokolů (2–3 dny) a utrurush (3–6 hodin). Imunní odpověď a klinická účinnost VIT je závislá na dávce. Standardní udržovací dávka 100 µg není optimální pro všechny pacienty. U některých je potřeba dávka až do 300 µg. Pacienti, kteří měli reakci na bodnutí během VIT, mohou být chráněni stoupající dávkou do 200 µg.

### *Medikace*

Užití léků během VIT může mít pozitivní, ale i negativní účinek. Blokáda histaminových<sub>1</sub> (H1) receptorů pomáhá redukovat lokální a dokonce mírnou systémovou reakci a může působit přes H1 receptory na různé imunoregulační buňky k zesílení účinnosti VIT. Jedna studie prokázala, že montelukast byl účinnější než H1 blokátory v redukcii intenzity trvání lokálních reakcí. Na druhou stranu, některé léky mohou zvýšit riziko anafylaktických reakcí po VIT. Practice Parameters (parametry pro praxi) doporučily odstranit během VIT β – blokátory, ale jedna velká studie našla, že není zvýšené riziko reakce. Muller a Haeberli referovali o minimálním riziku pro β blokátory u VIT a často zvýšené kardiovaskulární riziko, pokud je použití beta blokátorů přerušeno. Není známo zda riziko s β<sub>1</sub> selektivním β blokátory je menší, než s neselektivními. Riziko s inhibitory angiotenzin- konvertujícího enzymu (ACEI), nebo blokátory angiotenzin- konvertujícího enzymu je nejasné, protože výsledky studií byly rozdílné (některé prokazovaly zvýšené riziko po bodnutí nebo po VIT a jiné ne). Je také obtížné zhodnotit potenciální rozdíly v riziku mezi ACEI a blokátory angiotenzinových receptorů. FDA schválený leták pro extrakty jedů Hymenopter však uvádí, že „relativní kontraindikace zahrnuje léčbu beta –adrenergními agonisty a ACEI“ a že“ACEI by měly být přerušeny 24 hodin před injekcí“.

### *Udržovací dávky VIT*

Začátek ochrany při podávání VIT je docela rychlý. Studie, které využívaly provokační test bodnutím (sting challenge) našly, že ochrana proti systémové reakci je dosažena, pokud je dosaženo udržovací dávky po 8 týdenním schématu. Udržovací dávka je pak opakována každé 4 týdny (po 12 až 28 měsíců), pak každých 6 týdnů (po 12 až 8 měsíců) a pak každých 8 týdnů (po 12–18 měsíců). V tuto dobu je potřeba provést klinické zhodnocení a určit zda přerušit léčbu po pěti letech.

### *Problémy v průběhu VIT*

Velké lokální reakce (LLR) na VIT jsou časté a zřídka interferují s dosažením udržovací dávky, zvláště s premedikací. Systémové reakce nejsou neobvyklé, ale jsou obvykle mírné a vyžadují pouze dočasnou úpravu dávkovacího schématu (tak jako u jiné imunoterapie). Je malý počet studií, které užily v premedikaci omalizumab, aby usnadnily VIT, u pacientů, kteří nebyli schopni VIT tolerovat. Selhání léčby (systémová reakce po bodnutí u pacientů na VIT) se vyskytuje u 5–25 % pacientů, častěji alergických na včelu než vosu. Zvýšení udržovací dávky na 200 µg může zajistit plnou ochranu u těchto pacientů.

### *Mechanismus VIT*

VIT byl model pro studium mechanismu alergenové imunoterapie.



První studie prokázaly role zvýšeného IL-10 (což korelovalo s tvorbou IgG4) a alergen-specifických regulačních T buněk. Dalším výzkumem bylo zjištěno, že populace specifických T lymfocytů (VD4+/ CCD25+/Foxp3+ | T regulační buňky) suprimuje alergickou odpověď na jed. Jiná zpráva zjistila změny v expresi povrchových molekul (zvýšení CD40 a snížení TLR2) na dendritických buňkách během VIT, které mohou přispívat k účinnosti VIT. Nové klinické studie vysvětlily nový mechanismus pro starého hráče – IgG blokující protilátky. Tyto protilátky nejen blokují vazbu antigenu na IgE na žírných buňkách, ale také hrají důležitou roli v usnadnění vazebné aktivity antigenu (antigen binding activity) k B a T buňkám. Perzistence IgG4 protilátek s usnadňující antigen vazebnou aktivitou se zdá, že odráží tolerogenní účinek imunoterapie. Avšak nejsou k dispozici specifické testy, které by přesně předpovídaly u individuálního pacienta výsledek bodnutí před a po VIT.

### *Kdy ukončit VIT*

Rozhodnutí k ukončení VIT zahrnuje mnoho podobných otázek jako rozhodnutí pro zahájení. Byla prokázána výhoda 5 leté VIT ve srovnání s tříletou. U dospělých, kteří měli alespoň 5 letou VIT, před ukončením, měli 10% pravděpodobnost systémové reakce po každém bodnutí, dokonce 13 let po ukončení VIT. U pacientů, kteří byli bodnuti několikrát během roku, bylo kumulativní riziko systémové reakce v 17% a více. U dětí VIT v trvání 3,5 roku mělo za následek pouze 5% míru recidivy v 10–25 letém období.

Riziko relapsu je vyšší u pacientů, kteří měli velmi těžkou/ téměř fatální anafylaktickou reakci před VIT, zvýšenou bazální hladinu tryptázy v séru, alergii na včelu, nebo anamnézu systémové reakce během VIT (na injekci nebo po bodnutí). Hladina specifického IgE na jed hmyzu nebo pozitivita kožního testu neodpovídá pravděpodobnost relapsu po ukončení VIT. Reakce na bodnutí se např. objevila u pacienta, který měl kožní test před ukončením VIT negativní.

### **Prevence**

Pro optimální prevenci bychom potřebovali mít k dispozici skriningový test k identifikaci osoby v riziku těžké reakce na bodnutí, zvláště protože **polovina fatálních reakcí na bodnutí se objevuje u osob, které neměli předcházející anamnézu abnormální reakce na bodnutí.**

**U osob s negativní anamnézou testy specifického IgE mají limitovanou pozitivní prediktivní hodnotu.**

Ti, kteří měli systémovou reakci na bodnutí mají větší riziko, a proto by měli mít předepsaný autoinjektor epinefrin hydrochloridu. Dále by měli být odesláni k alergologovi k provedení vyšetření (anamnéza, diagnostické testy), vybavení optimální léčbou a poučení o prevenci.

Preskripce autoinjekce epinefrinu pro pacienty v nízkém riziku pro těžkou reakci na bodnutí vyžaduje diskuzi s pacientem o relativně malé pravděpodobnosti systémové reakce a nezbytnosti nosit s sebou epinefrin. Kvalita života není zlepšena s nošením epinefrinu tak jako při podávání VIT, dokonce u těch pacientů s mírnou reakcí. Avšak někteří pacienti se cítí jistější, pokud mají epinefrin předepsán, protože mají lepší kvalitu života (1).

### **Závěr**

Alergické reakce na hmyz blanokřídlých nejsou tak časté, jako alergické reakce na inhalační alergeny, ale v případě anafylaxe jde o závažnou, život ohrožující reakci (nejčastější příčinu anafylaxe v Evropě). Při rozhodování o diagnostice a léčbě (kožní testy, BAT, vybavení pohotovostním setem, vedení specifické imunoterapie – VIT) se rozhodujeme na základě rizik pro daného pacienta. Kožní testy, specifická alergenová imunoterapie hmyzím jedem (VIT) a vybavení pohotovostním setem s autoinjekcí epinefrin hydrochloridu jsou doporučeny jednoznačně u pacientů

se systémovou reakcí a také u pacientů s vysokou hladinou tryptázy v séru. Další rizikovou skupinou jsou pacienti s rychlou reakcí po bodnutí, bez kožní reakce po bodnutí, pacienti léčení pro jiná onemocnění (vč. astmatu) a pacienti vyššího věku. Podle FDA je doporučeno změnit léčbu beta blokátory a ACEI. Kožní testy je potřeba provést s odstupem 1–2 měsíců po bodnutí, aby nebyly falešně negativní v refrakterním období.

U pacientů s anamnézou lokální reakce nebo mírné systémovou reakce vycházíme z údajů o opakovaném bodnutí, užití systémech steroidů pro zvládnutí reakce, ale také z kvality života pacienta.

Je potřeba do budoucna mít k dispozici skrínigový test, protože hladina senzitivity kožních testů nebo pozitivita s IgE nepředpovídá přesně tíži reakci na následné bodnutí. Tíže reakce na následné bodnutí předpovídá pouze tíže předchozí reakce. Také polovina fatálních reakcí se vyskytuje u osob bez předchozí anamnézy reakce na bodnutí. Persistující senzibilizace na hmyz (asymptomatická pozitivita kožních testů a nebo in vitro testů) je spojena s odhadovanou 15 % pravděpodobností systémové reakce na následné bodnutí.

Také riziko relapsu po ukončení VIT je vyšší u pacientů, kteří měli velmi těžkou/ téměř fatální anafylaktickou reakci před VIT, zvýšenou bazální hladinu tryptázy v séru, alergii na včelu, nebo anamnézu systémové reakce během VIT (na injekci nebo po bodnutí). Hladina specifického IgE na jed hmyzu nebo pozitivita kožního testu nepředpovídá pravděpodobnost relapsu po ukončení VIT

#### **Literatura:**

1. David B.K, Golden. Advances in diagnosis and management of insect sting allergy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2013; 111 : 84-89
2. Expert Opinion 2013 (EAACI) Biló M.B. and . Rueff F. ( [www.eaaci.org/resources/expert-opinion](http://www.eaaci.org/resources/expert-opinion)).
3. EAACI 2005 Position Paper (Biló MB, Rueff F, Mosbech M et al, Diagnosis of Hymenoptera Venom Allergy).

# **Novinky o alergii a hypersensitivitě na hmyz blanokřídlý**

MUDr. Martina Vachová

Ústav imunologie a alergologie, FN a LF Plzeň



## **Novinky o alergii a hypersensitivě na hmyz blanokřídlý**

***MUDr. Martina Vachová. Ústav imunologie a alergologie, FN a LF Plzeň***

V současné době se při diagnostice a léčbě alergie na jed blanokřídlého hmyzu řídíme doporučeným postupem EAACI z roku 2005. Zlatým standardem vyšetření zůstávají pečlivá anamnéza, kožní testy (prick testy v případě negativity doplněné o i.d. testy) a stanovení specifických IgE protilátek k extraktům včelího a vosího jedu. Jednoznačné rozlišení mezi alergií na včelí či vosí jed však komplikuje v praxi často přítomná dvojitá pozitivita výsledků těchto rutinně užívaných metod prováděných s extrakty hmyzích jedů, což významně znesnadňuje výběr jedu pro následnou imunoterapii. K upřesnění diagnózy je proto v těchto případech stále častěji využívána diagnostika pomocí složek alergenů (CRD). Tato metoda umožňuje odhalit senzibilizaci pacienta k druhově specifickým hmyzím alergenům, což významně přispívá k rozlišení skutečné pravé dvojité senzibilizace pacienta k oběma jedům od zkřížené reaktivity mezi jedy způsobené nejčastěji prostřednictvím CCD. K dispozici máme dostupné 2 hlavní vosí alergeny rVes v 5 (antigen 5) a rVes v 1 (fosfolipáza A1). Současné vyšetření rVes v 5 společně s rVes v 1 se jeví pro potvrzení alergie na vosí jed zcela dostačující. Pro potvrzení alergie na včelí jed je k dispozici hlavní alergen včelího jedu rApi m 1 (fosfolipáza A2). Ukázalo se však, že senzitivita tohoto vyšetření není zcela optimální. Senzitivitu zvýší současné vyšetření rApi m 2 (hyaluronidáza), což je nejnovější alergen, který se nedávno objevil na trhu. Tento alergen však vykazuje výraznou homologii s obdobným alergenem vosího jedu, tudíž senzibilizace k tomuto alergenmu může být příčinou klinicky relevantní senzibilizace pacienta na oba jedy. Nicméně poslední výzkumy ukazují, že většina IgE proti hyaluronidáze je namířena proti připojeným CCD, tudíž tato tzv. bílkovinou indukovaná zkřížená reaktivita se zdá být vzácná. Přínos tohoto alergenmu musí být nepochybně ještě důkladně prozkoumán.



# **Komponentová diagnostika**

Mgr. Iveta Zapletalová, IFCOR-99, Blansko





## Komponentová diagnostika

*Mgr. Iveta Zapletalová, IFCOR-99, Blansko*

### Souhrn

Rostlinné a živočišné alergeny patří jen k malé části z několika tisíc proteinových rodin. Spolu s dalšími faktory jsou to právě biochemické a fyzikálně chemické vlastnosti, které se spolupodílejí na alergicitě daného proteinu. Za posledních více než deset let došlo v laboratorní diagnostice alergie k výrazné změně, kterou způsobila dostupnost vysoce purifikovaných nebo rekombinantně připravených alergenových složek. V specifickém případě potravinové alergie, která vzniká jako důsledek senzibilizace inhalačními alergeny a jedná se tedy o zkřížené reakce, jsou diagnostické systémy používající přírodní extrakty nedostačující. Novější metody, jako je vyšetření jednotlivých alergenových složek nebo využití technologie alergenových mikropólí, umožňují přesnější vyhodnocení reakcí zprostředkovaných IgE protilátkami. Alergie by tak mohly být diagnostikovány pomocí malého panelu zkříženě reagujících alergenových složek namísto velkého množství proteinových extraktů z různých rostlinných zdrojů. Navíc znalost biochemických a fyzikálně chemických vlastností jednotlivých proteinů umožňuje předpovídat jejich schopnost stát se alergenem. [11,19]

### Úvod

V posledních letech přibývá alergických pacientů s podezřením na alergickou reakci na velké množství alergenů (tzv. polysenzibilizace). Zejména u pacientů, kde jsou v rozporu příznaky s anamnézou nebo reaguje-li pacient neuspokojivě na léčbu, může být správná diagnóza problematická a časově náročná. Dostupnost purifikovaných složek přírodních alergenů nebo rekombinantně připravených alergenních molekul podstatně změnila možnosti laboratorní diagnostiky specifické senzibilizace. Přesné zmapování repertoáru specifických IgE je důležité především pro odhalení senzibilizace na molekulární úrovni potřebné pro správnou indikaci specifické imunoterapie. Potřeba využít alergenové složky pro alergologické vyšetření vedla ke vzniku tzv. diagnostiky pomocí složek alergenů (component-resolved diagnostics, CRD). Nově je vedle stanovení protilátek proti alergenovým složkám komerčně dostupná i multiplexová imunoanalýza s pevnou fází pomocí alergenového mikročipu (immuno-solid-phase allergen chip, ISAC). [22] Alergeny rostlinných potravin náleží do poměrně omezeného počtu tzv. proteinových rodin a jsou charakterizovány řadou biochemických a fyzikálně chemických vlastností, z nichž mnohé jsou také sdílené s potravinovými alergeny živočišného původu. Mezi ně patří tepelná stabilita a odolnost k proteolýze, které jsou umocňovány schopností vázat ligandy, jako jsou ionty kovů, lipidy nebo steroidy. Lipidové interakce, zahrnující membrány nebo jiné lipidové struktury, představují další funkce, které mohou podporovat alergenní vlastnosti určitých potravinových proteinů. Strukturální rysy jasně související se stabilitou jsou intramolekulární disulfidické vazby současně s posttranslačními modifikacemi, jako je N-glykosilace. Další potravinové alergeny rostlinného původu jsou charakteristické přítomností opakovaných struktur, schopností tvořit oligomery a tendencí se slučovat. I když nelze zatím předvídat alergenicitu daného potravinového proteinu, znalost molekulárních vlastností daného proteinu by mohla umožnit předpovídat jeho schopnost stát se alergenem. [11,13,24]

### Proteinové rodiny

Rostlinné tkáně obsahují tisíce různých proteinů. Počet proteinů jakéhokoliv daného zdroje schopných vyvolat alergickou odpověď u atopického jedince je o několik řádů nižší. [10] Extrahované alergeny (tedy alergeny v původním slova smyslu) jsou směsí proteinů a glyko-

proteinů s různou alergenicitou. Alergeny rozlišujeme hlavní (jsou proti nim nalézány protilátky u více než 90% alergiků senzibilizovaných na daný alergenový zdroj) a vedlejší (reaguje na ně jen 5–10% alergiků). Dále rozlišujeme alergeny „specifické“ a „nespecifické“. Specifické složky jsou molekuly, které pochází pouze z jednoho zdroje. Nespecifické složky naproti tomu nacházíme i v dalších alergenových zdrojích ze stejné nebo z různých rodin (zkříženě reagující alergeny, panalergeny). Tyto makromolekuly rostlin jsou funkčně velmi významné. Často jsou součástí evolučně starých obranných mechanismů rostlinných buněk nebo regulují evolučně vysoce konzervované signální dráhy v buňce. Proto jsou přítomny v taxonomicky nepříbuzných rostlinách, mohou se lišit i typem tkáně, ve které jsou přítomny (pylová zrna, plody, listy, semena) a lze je řadit do některé z panalergenních proteinových rodin (tab. č.1). [6,20]

Většina alergenů patří do nadrodiny cupinů (7/8S a 11S zásobní proteiny semen) nebo nadrodiny prolaminů (2S albuminy, nespecifické proteiny transportující lipidy – nsLTP,  $\alpha$ -amylázy/inhibitory trypsinu a prolaminové zásobní proteiny obilovin). Proteiny související s patogenezí (Pathogenesis-related proteins, PR) představují heterogenní soubor 14 rostlinných proteinových rodin, které jsou potřebné k rezistenci rostlin vůči patogenům nebo nepříznivým podmínkám prostředí. Většina potravinových alergenů rostlinného původu je homologní s PR proteiny. Příkladem alergenů homologních s PR jsou chitinázy (PR-3 rodina), fungicidní proteiny jako jsou thaumatinu podobné proteiny (thaumatin-like proteins, TLP, PR-5 rodina), dále proteiny homologní s hlavním pylovým alergenem břízy Bet v 1 (PR-10) a nespecifické proteiny transportující lipidy (nsLTP, PR-14). Významnou rodinou strukturních rostlinných proteinů jsou profiliny. Mnohem menší rozmanitost se nachází u alergenů potravin živočišného původu. Nicméně také v tomto případě se objevuje zkřížená reaktivita alergenů skupin jako jsou sérové albuminy, parvalbuminy nebo tropomyosiny. [2,8,10]

Tab. č. 1: Příklady významnějších proteinových rodin

Proteinová rodina	Senzitivita na teplo a proteázy	Příklad potravinových alergenů	Klinické projevy
PR-10 proteiny (homologie Bet v 1)	Citlivé *	Lískový ořech, jablko, třešeň, broskev, mandle, mrkev, celer, petržel, arašíd, sója, fazole, hrách, lupina, paprika, rajče	Lokální projevy, zejména OAS (orální alergický syndrom)*
nsLTP (nespecifické lipid transfer proteiny)	Stabilní	Lískový ořech, jablko, třešeň, broskev, mandle, švestka, arašíd, kukuřice, pšenice, ječmen, hroznové víno, zelí	Systémové reakce, riziko anafylaxe
Profiliny (Bet v 2 homologie)	Citlivé	Profiliny jsou v rostlinách široce distribuovány Typické: citrusy, banán, lískový ořech, rajče, květák	Vzácně celkové i lokální projevy, zejména OAS **
Zásobní (storage) proteiny semen (cupiny, prolaminy)	Stabilní	Jádra/ořechy/semena: např. arašíd, sója, lískový ořech vlašský ořech, mandle, obiloviny	Systémové reakce nebo systémové reakce navazující na OAS
Tropomyosiny	Stabilní	Korýši, měkkýši	Systémové reakce nebo systémové reakce navazující na OAS
Parvalbuminy	Stabilní	Ryby, obojživelníci, hovězí maso, vepřové maso	Systémové reakce nebo systémové reakce navazující na OAS
Sérové albuminy	Citlivé	Kravné mléko, drůbeží vejce, krůtí maso	Lokální reakce
CCD (zkříženě reaktivní uhlovodíkové determinanty)	Stabilní	CCD jsou v rostlinných potravinách široce distribuovány, např. vlašský ořech, celer, rajče, cukína	Diskutabilní **

\* U homologie Bet v 1 u lískového ořechu, celeru, arašídů a sójových bobů můžeme nalézt částečnou tepelnou stabilitu a možnost systémové reakce

\*\* IgE protilátky proti profilinům a CCD jsou obecně považovány za protilátky s nízkým klinickým významem než IgE protilátky proti jiným alergenovým komponentám, ale neměly by být opomíjeny [18]

Přesné zmapování repertoáru specifických imunoglobulinů (IgE) může pomoci vysvětlit některé komplexní klinické jevy vznikající na podkladě zkřížené reaktivity mezi složkami potravy a inhalačními alergeny. [22] Přítomnost specifických IgE proti určitým zdrojům alergenů nebývá vždy spojena s klinicky relevantními příznaky alergie na inhalační nebo potravinové alergeny. Jednou z častých příčin této klinicky nepodložené positivity je zkřížená reaktivita mezi homologními alergenovými složkami různých zdrojů alergenů, z nichž některé nejsou taxonomicky příbuzné. Naopak zkřížená reaktivita mezi podobnými molekulárními strukturami obsaženými v potravinách nebo v inhalačních alergenech bývá zodpovědná za klinické projevy jako jsou například syndrom latex-ovoce, jehož molekulárním podkladem je chitináza (Hev b 2), a rovněž panalergeny jako jsou profiliny (Hev b 8) nebo patatiny (Hev b 7). Panalergeny jsou také zodpovědné za zkříženou reaktivitu mezi čeledí růžovité (*Rosaceae*) a pylem břízy a trav, obvykle způsobenou PR-10 a profiliny, za syndrom prachový roztok–kreveta–šváb, jehož podkladem bývá tropomyozin, syndrom kuře–vejce, způsobený livetiny, i za různé zkřížené reaktivity mezi masem a epiteliemi s účastí sérového albuminu. Příčinou imunologicky zkřížené reaktivity mezi potravinami s proměnlivou klinickou odezvou bývá senzibilizace na potravinové alergeny z fylogeneticky dobře konzervovaných rodin, jako jsou zásobní proteiny 2S-albuminy, viciliny

a leguminy (ořechy, luštěniny a semena) a nsLTP (čeled' růžovité, ostatní druhy ovoce, zelenina a potraviny rostlinného původu obecně). [1,26]

Senzibilizace na různé alergenové složky ze stejného zdroje může být spojena s různou intenzitou alergické odpovědi. Dobrým příkladem může být odlišný obraz senzibilizace na alergenové složky pšenice u pacientů s tzv. pekařským astmatem, potravinovou alergií na pšeničnou mouku, alergií na pyl pšenice a s anafylaxí navozenou námahou po požití obilovin. Senzibilizace na nestabilní molekuly, jako jsou proteiny rodiny PR-10 nebo profiliny, bývá spojena s místními příznaky po požití syrové zeleniny, kdežto senzibilizace na alergeny odolnější vůči fyzikálním a chemickým vlivům, jako jsou LTP, chitinázy, viciliny, 2S-albuminy, leguminy a 5- $\omega$ -gliadin, vede spíše k systémovým reakcím a to dokonce i po požití zpracovaných potravin. V každém případě nám znalost individuálního profilu senzibilizace pacienta umožní analyzovat případnou zkříženou reaktivitu, určit, co nemocný toleruje, a poskytnout mu příslušná preventivní doporučení. [1,26]

### Proteiny rostlinného obranného systému – s patogenezi související proteiny

PR jsou definovány jako proteiny, které vznikají speciálně v rostlinách jako odpověď na infekci patogeny, jako jsou houby, bakterie nebo viry nebo na nepříznivé faktory životního prostředí. PR nejsou proteinová nadrodina, ale reprezentují soubor nesouvisejících proteinových rodin, které fungují jako součást obranného systému rostlin. [10] V roce 1994 byla navržena sjednocující nomenklatura PR na základě sekvence aminokyselinových zbytků nebo enzymatické nebo biologické aktivity proteinů. V současnosti tento seznam zahrnuje 14 rodin. Sedm z těchto 14 rodin obsahuje proteiny s alergenními vlastnostmi, z nichž šest obsahuje potravinové alergeny. [8,14,15] Mezi nejvýznamnější PR rodiny patří následující:

### Alergeny homologní s proteiny PR-2 rodiny: $\beta$ -1,3-glukanázy

Rostlinné  $\beta$ -1,3-glukanázy jsou monomery s molekulovou hmotností v rozmezí 25–35 kD. Základní  $\beta$ -1,3-glukanáza izolovaná z latexu kaučukovníku brazilského byla označena jako Hev b 2, významný latexový alergen. Asociace mezi latexovou alergií a hypersenzitivitou na potraviny byla nazvána syndrom latex-ovoce. Za zkříženou reaktivitu jsou zodpovědné fylogeneticky konzervované homologní proteiny přítomné v tomto ovoci a zelenině. Základní  $\beta$ -1,3-glukanáza z latexu kaučukovníku byla rozpoznána specifickými IgE protilátkami potravinových alergií s hypersenzitivitou na banány, brambory a rajčata spíše než na latexové výrobky. Bylo také zjištěno, že exprese  $\beta$ -1,3-glukanáz se v banánech zvyšuje během zrání. [8,9,15]

Tab. č. 2: Příklad známých PR-2 komponent

Řád [Čeleď] Potravinový alergen	$\beta$ -1,3-glukanázy (PR-2)	Řád [Čeleď] Inhalační alergen	$\beta$ -1,3-glukanázy (PR-2)
Solanales [Solanaceae] Paprika Rajče Brambora	Cap a Glucanase Sola l Glucanase Sola t Glucanase	Fagales [Betulaceae] Bříza bělokorá	Bet v Glucanase
		Fabales [Fabaceae] Trnovník akát	Rob p Glucanase
Vitales [Vitaceae] Hrozny	Vit v Glucanase	Lamiales [Oleaceae] Jasan ztepilý Olivovník evropský	Fra e 9 Ole e 4, Ole e 9
Zingiberales [Musaceae] Banán	Mus a 5, Mus xp 5		

Kontaktní alergeny: Kaučukovník brazilský – latex (Hev b 2), [Euphorbiaceae]

### Alergeny homologní s proteiny PR-3 rodiny: základní (třída I) chitinázy

Velká skupina fungicidních proteinů známá jako chitinázy rozkládá polymer chitin, strukturální složku exoskeletu hmyzu a buněčné membrány hub. Chitinázy existují typicky jako monomery v rozmezí 25–35 kD. Chitinázy produkované rostlinami se dále dělí na 4 hlavní třídy, alergologicky relevantní je třída I chitináz z ovoce. Tyto chitinázy obsahují N-terminální, na cystein bohatou, chitin vázající doménu (také nazývanou v latexu alergen hevein). Tato doména je vysoce konzervativní s 8 cysteinovými zbytky tvořícími intramolekulární disulfidické můstky, kde jsou lokalizovány hlavní IgE vázající epitopy. Chitinázy třídy I z ovoce jako je avokádo, banán a jedlý kaštan byly identifikovány jako hlavní alergeny zkříženě reagující s latexovým alergenem heveinem (Hev b 6). [8,10,11]

Tab. č. 3: Příklad známých PR-3 komponent

Řád [Čeleď] Potravinový alergen	Chitinázy (PR-3)	Řád [Čeleď] Potravinový alergen	Chitinázy (PR-3)
Rosales [Rosaceae] Malina	Rub i Chitinase	Sapindales [Anacardiaceae] Mango	Man i Chitinase
Rosales [Rhamnaceae] Jujuba čínská	Ziz m 1	Solanales [Solanaceae] Rajče	Sola l Chitinase
Fagales [Fagaceae] Kaštan jedlý	Cas s 5	Vitales [Vitaceae] Hrozny	Vit ps 5, Vit v 5
Brassicales [Caricaceae] Papája	Car p Chitinase	Laurales [Lauraceae] Avokádo	Pers a 1
Ericales [Actinidiaceae] Kiwi	Act c Chitinase I, Act d Chitinase	Magnoliales [Annonaceae] Anona šeroplodá	Ann c Chitinase
Fabales [Fabaceae] Fazole - semena	Pha v Chitinase	Poales [Poaceae] Pšenice Kukuřice	Tri a Chitinase Zea m Chitinase
Gentianales [Rubiaceae] Kávovník arabský	Cof a 1		
Malpighiales [Passifloraceae] Mučenka	Pas e Chitinase	Zingiberales [Musaceae] Banán	Mus a 2, Mus xp 2

Řád [Čeleď] Inhalační alergen	Chitinázy (PR-3)	Řád [Čeleď] Inhalační alergen	Chitinázy (PR-3)
Brassicales [Caricaceae] Papája melounová	Car p Chitinase	<b>Roztoči:</b>	
Malvales [Malvaceae] Obeche (Abachi) - dřevo	Tri p s 1	Astigmata [Echinypodidae] Blomia tropicalis	Blo t 15, Blo t 18
Pinales [Cupressaceae] Kryptomerie japonská	Cry j Chitinase	Astigmata [Pyroglyphidae] D.farinae D. pteronyssinus	Der f 15, Der f 18 Der p 15, Der p 18

Kontaktní alergeny: Kaučukovník brazilský-latex (Hev b 6, Hev b 11, Hev b 14), [Euphorbiaceae]

## Alergeny homologní s proteiny PR-5 rodiny: proteiny podobné thaumatinu (thaumatin-like proteins, TLP)

TLP jsou členem PR-5 rodiny. Rodina PR-5 proteinů se skládá z jedinečných proteinů s různými funkcemi, včetně fungicidní aktivity. Vzhledem k sekvenční homologii PR-5 proteinů s thaumatinem (intenzivně sladce chutnající protein izolovaný z plodů západoafrického keře *Thaumatococcus daniellii*) jsou členové této rodiny proteinů uváděni jako proteiny podobné thaumatinu. Patří sem např. hlavní alergen jablka Mal d 2 a hlavní alergen třešně Pru av 2. Konformace TLP je stabilizována 8 disulfidickými můstky. Množství disulfidických „cross-linků“ má vliv na stabilitu proteinů. Obecně platí, že disulfidické vazby mezi i v rámci polypeptidických řetězců omezují změny třírozměrné struktury, takže její rozrušení ohříváním nebo chemickými prostředky je limitováno a často reverzibilní. [8,11]

Tab. č. 4: Příklad známých PR-5 komponent

Řád [Čeleď] Potravinový alergen	TLP (Thaumatín – like protein)	Řád [Čeleď] Potravinový alergen	TLP
Rosales [ <i>Rosaceae</i> ] Jablko Třešeň Švestka Mandle Broskev Hruška nashi	Mal d 2 Pru av 2 Pru d 2 Pru du 2 Pru p 2 Pyr py 2	Cucurbitales [ <i>Cucurbitaceae</i> ] Cantaloupe (meloun cukrový)	Cuc m TLP
		Ericales [ <i>Actinidiaceae</i> ] Kiwi	Act c 2, Act d 2, Act e 2
		Lamiales [ <i>Oleaceae</i> ] Oliva evropská	Ole e 13
		Solanales [ <i>Solanaceae</i> ] Paprika Rajče	Cap a 1 Sola l TLP
Fagales [ <i>Betulaceae</i> ] Lískový ořech	Cor a TLP		
Fagales [ <i>Fagaceae</i> ] Kaštan jedlý	Cas s TLP	Vitales [ <i>Vitaceae</i> ] Hrozny	Vit v TLP
Asterales [ <i>Asteraceae</i> ] Salát (Locika setá)	Lac s TLP	Poales [ <i>Poaceae</i> ] Pšenice	Tri a TLP
Brassicales [ <i>Brassicaceae</i> ] Brukev zelná (zelí, kapusta, květák, brokolice, kedluben...)	Bra o TLP	Zingiberales [ <i>Marantaceae</i> ] Katemfe (taumakok)	Tha da TLP
		Zingiberales [ <i>Musaceae</i> ] Banán	Mus a 4

Řád [Čeleď] Inhalační alergen	TLP (Thaumatín – like protein)	Řád [Čeleď] Inhalační alergen	TLP (Thaumatín – like protein)
Fagales [ <i>Betulaceae</i> ] Bříza bělokorá	Bet v TLP		
Asterales [ <i>Asteraceae</i> ] Pelyněk černobýl	Art v TLP	Pinales [ <i>Cupressaceae</i> ] Kryptomerie japonská Cypřiš arizonský Cypřiš vždyzelený Jalovec chvojka Jalovec tuhý Jalovec virginský Túje (zerav) západní	Cry j 3 Cup a 3 Cup s 3 Jun a 3 Jun r 3 Jun v 3 Thu oc 3
Malvales [ <i>Malvaceae</i> ] Obeche (Abachi) - dřevo	Trip s TLP		
Proteales [ <i>Platanaceae</i> ] Platan javorolistý	Pla a TLP		
Solanales [ <i>Solanaceae</i> ] Tabák virginský – list	Nic t Osmotin		

### **Alergeny homologní s proteiny PR-10 rodiny: proteiny Bet v 1 homologie**

Nejčastěji se vyskytující syndrom způsobený zkříženou reaktivitou IgE protilátek je orálně alergický syndrom (OAS), spojení potravinových alergií na ovoce, ořechy a zeleninu u pacientů s pylovou alergií. Ve většině případů je OAS u jednotlivců alergických na pyly stromů způsoben zkříženou reaktivitou IgE protilátek proti Bet v 1 (hlavní alergen břízy) a jeho homologním proteinům. Bet v 1 je členem PR-10 rodiny a jeho homology tvoří všudypřítomnou skupinu proteinů, které byly identifikovány v širokém spektru kvetoucích rostlin. [8,14,15]

Jednotlivci s pylovou alergií mají často alergické příznaky po požití určitých potravin rostlinného původu. Většina z těchto reakcí je způsobena alergeny z ovoce čeledi *Rosaceae* (jablko, třešně, meruňka, hruška) a zeleniny čeledi *Apiaceae* (celer, mrkev, petržel), které reagují zkříženě s alergeny, které jsou přítomny v pylu břízy, zejména s hlavním alergenem břízy Bet v 1 a dalšími pyly stromů. [10] U 50–90% procent pacientů s alergií na břízu byla zjištěna potravinová alergie. Proteiny Bet v 1 homologie v čeledi *Rosaceae* jsou velmi citlivé na teplo a proteázy. Proto jsou alergické reakce na ovoce v Bet v 1 homologii spouštěny hlavně čerstvým ovocem a jsou omezeny na ústa (OAS). Zatímco nsLTP jsou koncentrovány ve slupce jablek nebo broskví, proteiny Bet v 1 jsou přítomny v dužině a proto oloupání ovoce nesníží symptomy OAS u potravinové alergie související s Bet v 1. Bet v 1 homologní proteiny patří mezi proteiny transportující steroidní ligandy. Proteiny Bet v 1 homologie v lískovém ořechu, celeru, arašídech a sóji vykazují větší tepelnou stabilitu než u ovoce z čeledi *Rosaceae*. To vysvětluje, proč tyto rostlinné potraviny častěji vyvolávají vážnější systémové reakce. Nabízí se možnost, že na odlišnosti stability mezi těmito alergeny a ostatními PR-10 alergeny se může podílet afinita vazby proteinu a jeho ligandů. [11,18]

Tab. č. 5:Příklad známých PR-10 komponent

Řád [Čeleď] Potravinový alergen	PR-10 protein (Bet v 1-like)	Řád [Čeleď] Potravinový alergen	PR-10 protein (Bet v 1-like)
Rosales [ <i>Rosaceae</i> ] Jahoda Jablko Meruňka Třešně Slivoň třešňová (myrobalán) Švestka Mandle Broskev Hruška Malina	Fra a 1, Fra c 1, Fra v 1 Mal d 1, Mal p 1 Pru ar 1 Pru av 1 Pru c 1 Pru d 1 Pru du 1 Pru p 1 Pyr c 1 Rub i 1	Ericales [ <i>Ebenaceae</i> ] Kaki (tomel)	Dio k 1
Rosales [ <i>Moraceae</i> ] Chlebovník – žakie (Jackfruit) Fíky Maklura oranžová Morušovník bíý	Art h 1 Fic c 1 Mac po 1 Mor a 1	Fabales [ <i>Fabaceae</i> ] Arašíd Cizrna Sója Lupina bílá (vlčí bob, tremoso) Lupina žlutá (vlčí bob) Fazole Hrách Pískavice řecké seno Bob obecný Mungo fazole Vigna (azuki fazole, Vigna čínská)	Ara h 8 Cic a 4 Gly m 4 Lup a 4 Lup l 4 Pha v 6 Pis s 6 Tri fg 4 Vic f 6 Vig r 1, Vig r 6 Vig an 6, Vig u 6
Fagales [ <i>Betulaceae</i> ] Lískový ořech	Cor a 1	<i>Malpighiales</i> [ <i>Euphorbiaceae</i> ] Skočec - ricinový olej	Ric c 6
Apiales [ <i>Apiaceae</i> ] Celer Koriandr Kmín římský Mrkev Fenykl (semeno, hlíza) Petržel (list) Anýz	Api g 1 Cor s 1 Cum c 1 Dau c 1 Foe v 1 Pet c 1 Pim a 1	Malvales [ <i>Malvaceae</i> ] Kakao	The ca 1
Apiales [ <i>Araliaceae</i> ] Ženšen	Pan g 1	Ranunculales [ <i>Papaveraceae</i> ] Mák setý	Pap s 1
Asterales [ <i>Asteraceae</i> ] Čekanka – cikorka Topinambura Pampeliška - kořen	Cic i 1 Hel tu 1 Tar o 1	Sapindales [ <i>Anacardiaceae</i> ] Mango	Man i 14kD
Ericales [ <i>Actinidiaceae</i> ] Kiwi	Act c 8, Act d 8, Act d 11	Solanales [ <i>Solanaceae</i> ] Paprika Chilli paprika Rajče	Cap a 4 Cap ch 17kD Sola l 4
		Vitales [ <i>Vitaceae</i> ] Hrozny	Vit v 8
		Asparagales [ <i>Asparagaceae</i> ] Chřest	Aspa o 17kD
		Equisetales [ <i>Equisetaceae</i> ] Přeslička rolní	Equ a 1

Řád [Čeleď] Inhalační alergen	PR-10 protein (Bet v 1-like)	Řád [Čeleď] Inhalační alergen	PR-10 protein (Bet v 1-like)
Fagales [ <i>Betulaceae</i> ] Olše lepkavá Bříza bělokorá Bříza –ČR Habr obecný Kaštanovník jedlý Líška obecná Habrovec habrolistý	Aln g 1 Bet v 1 Bet hu 1, Bet le 1, Bet pa 1, Bet pu 1 Car b 1 Cas s 1 Cor a 1 Ost c 1	Fagales [ <i>Fagaceae</i> ] Kaštanovník jedlý Buk lesní Dub bílý Dub červený Dub korkový	Cas s 1 Fag s 1 Que a 1 Que ru 1 Que su 1
		Asterales [ <i>Asteraceae</i> ] Čekanka obecná	Cic i 1



PR-10 proteiny:

- primárně jsou lokalizované v dužině ovoce
- jsou tepelně labilní, citlivé na přítomnost proteáz
- vařené a zpracované potraviny jsou často tolerovány
- jsou často spojovány s lokálními symptomy, jako je orální alergický syndrom (OAS)
- obvykle jsou spojovány s alergickými reakcemi na ovoce a zeleninu v severní Evropě [18]

**Alergeny homologní s proteiny PR-14 rodiny: proteiny přenášející lipidy (lipid transfer proteins, LTP)**

Nespecifické lipid transfer proteiny (nsLTP, non-specific lipid transfer proteins) jsou velmi stabilní malé molekuly nazvané podle jejich schopnosti přenášet fosfolipidy z liposomů do mitochondrií. Tvoří rodinu 7–9 kD (90–95 aminokyselin) polypeptidů, které jsou rozšířeny po celé rostlinné říši. nsLTP se také mohou účastnit v obraně rostlin, protože některé z nich vykazují silné fungicidní a antibakteriální aktivity. Obvykle jsou umístěny ve vnější buněčné vrstvě rostlinných orgánů. Většina těchto molekul obsahuje 8 cysteinů tvořících 4 disulfidické můstky za vzniku hydrofóbního tunelu, což způsobuje jejich vysokou odolnost k výrazným změnám teploty a pH a vůči proteolýze. Většinou se hromadí ve vnějších vrstvách epidermis rostlinných orgánů. To vysvětluje silnější alergenicitu slupky oproti dužině ovoce čeledě *Rosaceae*. [3,8,10,12]

Tab. č. 6: Příklad známých PR-14 komponent

Řád [Čeleď] Potravinový alergen	nsLTP (PR-14)	Řád [Čeleď] Potravinový alergen	nsLTP (PR-14)
Rosales [ <i>Rosaceae</i> ] Jahoda Jablko Meruňka Třešeň Švestka Mandle Mirabelka Broskev Hruška Šípek Malina	Fra a 3, Fra v 3 Mal d 3 Pru ar 3 Pru av 3, Pru sa 3 Pru d 3 Pru du 3 Pru mi 3 Pru p 3, Pru da 3, Pru ka 3 Pyr c 3 Ros r 3 Rub i 3	Cucurbitales [ <i>Cucurbitaceae</i> ] Cantaloupe (meloun cukrový)	Cuc m LTP
		Ericales [ <i>Actinidiaceae</i> ] Kiwi	Act c 10, Act d 10
		Ericales [ <i>Ericaceae</i> ] Borůvka	Vac m 3
		Fabales [ <i>Fabaceae</i> ] Arašíd Čočka Fazole - lusk	Ara h 9 Len c 3 Pha v 3
		Myrtales [ <i>Lythraceae</i> ] Granátové jablko	Pun g 1
		Rosales [ <i>Moraceae</i> ] Moruše	Mor n 3
Fagales [ <i>Betulaceae</i> ] Lískový ořech	Cor a 8	Saxifragales [ <i>Grossulariaceae</i> ] Červený rybíz	Rib r 3
Fagales [ <i>Juglandaceae</i> ] Vlašský ořech	Jug r 3	Solanales [ <i>Solanaceae</i> ] Kustovnice cizí Rajče	Lyc ba 3 Sola l 3
Fagales [ <i>Fagaceae</i> ] Kaštanovník jedlý-kaštany	Cas s 8	Vitales [ <i>Vitaceae</i> ] Hrozny	Vit v 1, Vit ae 1, Vit ps 1
Apiales [ <i>Apiaceae</i> ] Celer Mrkev Fenykl –nadzemní “hlíza” Petržel – list	Api g 2 (na't), Api g 6 (kořen) Dau c 3 Foe v 3 Pet c 3	Asparagales [ <i>Amaryllidaceae</i> ] Cibule	All a 3, All c 3
		Asparagales [ <i>Asparagaceae</i> ] Chřest	Aspa o 1
Asterales [ <i>Asteraceae</i> ] Slunečnice Locika setá- salát	Hel a 3 Lac s 1	Poales [ <i>Poaceae</i> ] Ječmen Rýže Pšenice Špalda Pšenice tvrdá Kukuřice	Hor v 14 Ory s 14 Tri a 14, Tri a LTP2 Tri s 14 Tri td 14 Zea m 14
Brassicales [ <i>Brassicaceae</i> ] Brukev zelná (zelí, brokolice..) Brukev řepák Hořčice bílá	Bra o 3 Bra r 3 Sin a 3	Zingiberales [ <i>Musaceae</i> ] Banán	Mus a 3
Caryophyllales [ <i>Cantaceae</i> ] Pitahaya	Hyl un TLP		

Řád [Čeleď] Inhalační alergen	nsLTP (PR-14)	Řád [Čeleď] Inhalační alergen	nsLTP (PR-14)
Rosales [ <i>Cannabidaceae</i> ] Konopí seté – list	Can s 3	Lamiales [ <i>Oleaceae</i> ] Olivovník evropský	Ole e 7
Rosales [ <i>Urticaceae</i> ] Drnavec palestinský Drnavec lékařský Drnavec mauritanica	Par j 1, Par j 2 Par o 1 Par m 1	Proteales [ <i>Platanaeaceae</i> ] Platan javorolistý Platan východní	Pla a 3 Pla or 3
Asterales [ <i>Asteraceae</i> ] Ambrosie peřenolistá Pelyněk černobýl	Amb a 6 Art v 3	Asparagales [ <i>Iridaceae</i> ] Šafrán setý	Cro s 3
Brassicales [ <i>Brassicaceae</i> ] Huseníček rolní	Ara t 3	Poales [ <i>Poaceae</i> ] Pšenice Pšenice špalda	Tri a 14, Tri a LTP2 Tri s 14
		Pinales [ <i>Cupressaceae</i> ] Kryptomerie japonská	Cry j LTP

Kontaktní alergeny: Skalník bílý – plody (Cot l 3), [*Rosaceae*]; Kaučukovník – latex (Hev b 12), [*Euphorbiaceae*] nsLTP (PR-14 proteiny):

- primárně jsou lokalizované ve slupce ovoce a zeleniny
- proteiny jsou stabilní vůči teplu a proteázám
- i vařené a zpracované potraviny vyvolávají reakci
- často jsou vedle OAS spojeny i se systémovými a více závažnými reakcemi
- obvykle jsou spojovány s alergickými reakcemi na ovoce a zeleninu v jižní Evropě [18]

### Zásobní proteiny semen

Nejrozšířenější skupinou rostlinných proteinů, které obsahují alergeny, jsou, vedle proteinové rodiny rostlinného obranného systému, nadrodiny cupinů a prolaminů. Nadrodina cupinů zahrnuje alergenní zásobní proteiny semen typu vicilin a legumin přítomných v sóje, arašíděch a ořechů. Nadrodina prolaminů zahrnuje několik významných typů alergenů z luštěnin, ořechů, obilovin, ovoce a zeleniny jako je 2S albumin zásobní protein semen, ns LTP a obilné  $\alpha$ -amylázy a inhibitory proteáz. [10] Dva členové prolaminové nadrodiny (2S albuminy a nsLTP) díky své schopnosti spojovat se s buněčnými membránami a jinými typy lipidických struktur přítomných v potravinách patří mezi proteiny chránící rostliny před mikrobiálními patogeny destabilizací bakteriálních a fungálních membrán. [11]

Tab. č. 7: Příklad známých komponent zásobních proteinů

[Čeled] Potravinový alergen	Zásobní proteiny			[Čeled] Potravinový alergen	Zásobní proteiny		
	Prolaminy	Cupiny			Prolaminy	Cupiny	
	2S Albumin	7/8S Globulin	11S Globulin		2S Albumin	7/8S Globulin	11S Globulin
[Rosaceae] Mandle	Pru du 2S alb	-----	Pru du 6	[Fabaceae] Arašíd	Ara h 2,6,7, Ara d 6, Ara i 6 -----	Ara h 1	Ara f 3, Ara h 3
[Betulaceae] Lískový ořech	Cor a 14	Cor a 11	Cor a 9	Kajan indický Cizrna Sója	Cic a 2S alb Gly m 8	Caj ca 1 Cic a 1 Gly m 5, Gly m Bd28K, Gly s 5 Len c 1 Lup a 1	Cic a 6 Gly m 6, Gly s 6
[Juglandaceae] Ořech pekan Ořešák kalifornský Ořešák popelavý Ořešák černý Vlašský ořech	Car i 1 Jug ca 1 Jug ci 1 Jug n 1 Jug r 1	Car i 2 Jug ca 2 Jug ci 2 Jug n 2 Jug r 2	Car i 4 ----- ----- ----- Jug r 4	Čočka Lupina bílá (vlčí bob, tremoso) Lupina úzkolistá (vlčí bob)	----- Lup a δ Conglutin Lup an δ Conglutin ----- ----- Tri fg 2 Vig r 4	Lup an 1  Pha v Phaseolin Pis s 1, Pis s 2 Tri fg 1 Vig r 2, Vig r 5	Lup a α Conglutin Lup an α Conglutin ----- ----- Tri fg 3 -----
[Asteraceae] Slunečnice	Hel a 2S alb	-----	-----	Fazole Hrách Pískavice řecké seno Fazole Mungo	----- ----- ----- ----- Tri fg 2 Vig r 4	----- ----- ----- ----- Pis s 1, Pis s 2 Tri fg 1 Vig r 2, Vig r 5	----- ----- ----- ----- Tri fg 3 -----
[Brassicaceae] Hořčice indická Řepka olejka , tuřín (Brukev řepka) Vodnice (Brukev řepák) Hořčice bílá	Bra j 1 Bra n 1  Bra r 1 Sin a 1	----- ----- ----- -----	----- ----- ----- Sin a 2	[Pedaliaceae] Sezam	Ses i 1,2	Ses i 3	Ses i 6,7
[Polygonaceae] Pohanka obecná Pohanka tatarská	Fag e 2 Fag t 2	Fag e 3 -----	Fag e 1 Fag t 1	[Euphorbiaceae] Skočec	Ric c 1, Ric c 3	-----	Ric c 2
[Lecythidaceae] Para ořech	Ber e 1	-----	Ber e 2	[Anacardiaceae] Kešu ořech Pistácie	Ana o 3 Pis v 1	Ana o 1 Pis v 3	Ana o 2 Pis v 2, Pis v 5
[Poaceae] Oves Rýže Chrstice kanárská Kukuřice	----- Ory s 19 kD ----- -----	----- ----- ----- Zea m G1	Ave s 11S ----- Pha ca 11S -----	[Solanaceae] Rajče	-----	Sola l Vicilin	Sola l 11S Glob.
				[Arecaceae] Kokos	-----	Coc n 2	Coc n 4
				[Pinaceae] Piniová semínka	Pin ko 1, Pin pi 1	-----	-----

Inhalační alergeny: Tropická kapradina *Dicranopteris linearis* – spóry (Dic l 2S albumin)

[*Gleicheniaceae*];

Slunečnice – pyl (Hel a 2S albumin) [*Asteraceae*];

Jílek vytrvalý – pyl (Lol p Legumin) [*Poaceae*]

Kontaktní alergeny: Bavlník srstnatý – semena (Gos h Vicilin) [*Malvaceae*]

Cupiny jsou funkčně rozmanitá nadrodina globulárních proteinů, které mají společnou tzv. cupinovou doménu. Na základě jejich sedimentačního koeficientu se mohou globuliny rozdělit na 7/8S globuliny (Vicillin-like proteins) a 11S globuliny (Legumin-like proteins). 7/8S globuliny jsou trimerní proteiny o molekulové hmotnosti mezi 150–190 kD. Molekulová hmotnost jejich podjednotek je v rozmezí 40–80 kD. Viciliny postrádají cysteiny a proto neobsahují žádné disulfidické vazby. Neanalyzovanější alergenní vicilin je hlavní alergen arašídů Ara h 1, který je odpovědný za většinu případů fatální anafylaktické reakce vyvolané rostlinnými potravinami. Leguminy jsou hexamerní proteiny, které jsou nejprve sestaveny a přeneseny přes sekreční systém jako trimery. [10]

Existence nadrodiny prolaminů byla navržena na základě přítomnosti chráněného cytoskeletu 8 cysteinových zbytků uvnitř proteinové řady. Tato nadrodina se jmenuje podle obilného prolaminu, hlavního zásobního proteinu obilných zrn (zvláště ovesa a rýže), který je charakteristický vysokým obsahem prolinu a glutaminu. 2S albuminy jsou hlavní skupinou zásobních proteinů přítomných v mnoha druzích dvouděložných rostlin. Typické 2S albuminy, jako např. 2S albumin para ořechu, jsou heterodimerní proteiny, které se skládají ze dvou polypeptidických řetězců, přibližně 4–9kD, které jsou spojeny čtyřmi disulfidickými vazbami. 2S albumin je nejstabilnější molekula ze zásobních proteinů vykazující vysokou termostabilitu a odolnost k extrémnímu pH a proteolýze a proto i klinicky nejdůležitější. [10,11]

Důležitým klinickým úkolem je identifikovat pacienty se zvýšeným rizikem systémové reakce. Průběh anafylaxe následující po požití arašídů, sezamových semínek, slunečnicových semínek, hořčice a stromových ořechů u pacienta, který není senzibilizovaný na broskve nebo jiné *Rosaceae* potraviny (vyjma mandlí) ukazuje na hypersenzitivitu na zásobní proteiny semen. Testy založené na nsLTP a různých zásobních proteinech jsou klíčové k identifikaci rizikových potravin pro léčbu, příp. doporučení, jakých potravin se má pacient vyvarovat.

Zásobní proteiny:

- primárně jsou lokalizovány v semenech, ořeších a jádrech
- jsou stabilní vůči teplotě a proteázám
- i vařené a zpracované potraviny vyvolávají reakci
- senzibilizace na tyto proteiny je považována za důležitý znak vážných systémových reakcí
- zkřížená reaktivita se často vyskytuje u nepříbuzných druhů ořechů a semen a pravděpodobně se zvyšuje s věkem [18]

### **Profiliny (Bet v 2-like, actin-binding proteins)**

Profiliny jsou malé 12–15 kD proteiny, které nacházíme ve všech eukaryotických buňkách. Váží se na monomerní aktin a účastní se regulace polymerizace aktinových filament. Profilinové sekvence jsou evolučně vysoce konzervativní a vykazují vysokou homologii a zkříženou reaktivitu mezi vzdáleně příbuznými druhy. [10]

Tab. č. 8: Příklad známých profilinových komponent

Řád [Čeleď] Potravinový alergen	Profilin	Řád [Čeleď] Potravinový alergen	Profilin
Rosales [ <i>Rosaceae</i> ] Jahoda Jablko Třešeň Švestka Mandle Broskev Hruška	Fra a 4, Fra v 4 Mal d 4 Pru av 4 Pru d 4 Pru du 4 Pru p 4 Pyr c 4	Ericales [ <i>Ebenaceae</i> ] Tomel (kaki)	Dio k 4
Rosales [ <i>Moraceae</i> ] Chlebovník – Jackfruit Fíky Moruše (bílá)	Art h 4 Fic c 4 Mor a 4	Fabales [ <i>Fabaceae</i> ] Arašíd Sója Fazole Hrách Mungo fazole	Ara h 5 Gly m 3 Pha v 5 Pis s 5 Vig r 5
Fagales [ <i>Betulaceae</i> ] Lískový ořech	Cor a 2	Lamiales [ <i>Pedaliaceae</i> ] Sezam	Ses i 8
Fagales [ <i>Juglandaceae</i> ] Vlašský ořech	Jug r 5	<i>Malpighiales</i> [ <i>Malpighiaceae</i> ] <i>Acerola</i>	Mal g 4
Fagales [ <i>Fagaceae</i> ] Kaštan jedlý	Cas s 2	Ranunculales [ <i>Papaveraceae</i> ] Mák	Pap s 2
Apiales [ <i>Apiaceae</i> ] Celer Koriandr Kmín Mrkev Fenykl (semena) Petržel – list Anýz	Api g 4 Cor s 2 Cum c 2 Dau c 4 Foe v 2 Pet c 2 Pim a 2	Sapindales [ <i>Anacardiaceae</i> ] Mango	Man i 3
Brassicales [ <i>Brassicaceae</i> ] Hořčice bílá Brukev zelná (zelí, kapusta, květák, brokolice, kedluben...)	Sin a 4 Bra o 8	Sapindales [ <i>Rutaceae</i> ] Mandarinka klementina Pomeranč	Cit cl 2 Cit s 2
<i>Caryophyllales</i> [ <i>Chenopodiaceae</i> ] Špenát	Spi o 2	Sapindales [ <i>Sapindaceae</i> ] Liči	Lit c 1
Cucurbitales [ <i>Cucurbitaceae</i> ] Meloun vodní Cantaloupe (meloun cukrový) Dýňová semínka Tykev (dýně, cuketa, patizon) Okurka	Cit la 2 Cuc m 2 Cuc ma 2 Cuc p 2 Cuc s 2	Solanales [ <i>Solanaceae</i> ] Paprika Rajče Brambora	Cap a 2 Sola l 1 Sola t 8
Ericales [ <i>Actinidiaceae</i> ] Kiwi	Act d 9	Vitales [ <i>Vitaceae</i> ] Hrozny	Vit v 4
		Laurales [ <i>Lauraceae</i> ] Avokádo	Pers a 4
		Asparagales [ <i>Amaryllidaceae</i> ] Cibule	All c 4
		Asparagales [ <i>Asparagaceae</i> ] Chřest	Aspa o 4
		Poales [ <i>Bromeliaceae</i> ] Ananas	Ana c 1
		Poales [ <i>Poaceae</i> ] Ječmen Rýže Žito Pšenice	Hor v 12 Ory s 12 Sec c 12 Tri a 12
		Zingiberales [ <i>Musaceae</i> ] Banán	Mus a 1, Mus xp 1

Řád [Čeleď] inhalační alergen	Profilin	Řád [Čeleď] inhalační alergen	Profilin
Rosales [ <i>Cannabaceae</i> ] Chmel japonský	Hum j 2	<i>Malpighiales</i> [ <i>Euphorbiaceae</i> ] Bažanka roční Skočec obecný	Mer a 1 Ric c 8
Rosales [ <i>Urticaceae</i> ] Drnavec palestinský	Par j 3	<i>Proteales</i> [ <i>Platanaceae</i> ] Platan javorolistý	Pla a 8
Fagales [ <i>Betulaceae</i> ] Olše lepkavá Bříza pýřitá Bříza bělokorá Habr obecný Líska obecná	Aln g 2 Bet pu 2 Bet v 2 Car b 2 Cor a 2	<i>Solanales</i> [ <i>Solanaceae</i> ] Tabák virginský	Nic t 8
Fagales [ <i>Fagaceae</i> ] Kaštanovník jedlý Buk lesní Dub bílý Dub korkový	Cas s 2 Fag s 2 Que a 2 Que su 2	<i>Zygophyllales</i> [ <i>Zygophyllaceae</i> ] Kaciba bobovitá	Zyg f 2
Asterales [ <i>Asteraceae</i> ] Ambrosie peřenolistá Ambrosie Pelyněk černobýl Slunečnice roční	Amb a 8 Amb t 8 Art v 4 Hel a 2	<i>Laurales</i> [ <i>Lauraceae</i> ] Kafrovník (Skořicovník kafrovník)	Cin cm 2
Brassicales [ <i>Brassicaceae</i> ] Huseníček rolní Brukvovité (Pekingské zelí, tuřín, vodnice...)	Ara t 8 Bra ca 8, Bra j 8, Bra n 8, Bra ni 8, Bra r 8	<i>Areciales</i> [ <i>Arecaceae</i> ] Kokosovník ořechoplodý Palma olejná Datlovník pravý Palma královská	Coc n 5 Ela g 2, Ela ol 2 Pho d 2 Roy re 2
Caryophyllales [ <i>Amaranthaceae</i> ] Laskavec Řepa cukrová Merlík bílý Slanobýl ruský	Ama r 2, Ama v 2 Beta v 2 Che a 2 Sal k 4	<i>Asparagales</i> [ <i>Asparagaceae</i> ] Karyota jemná (palma)	Car mi 2
Caryophyllales [ <i>Chenopodiaceae</i> ] Řepa obecná Slanobýl draselný	Beta v 2 Sal k 4	<i>Asparagales</i> [ <i>Iridaceae</i> ] Šafrán setý	Cro s 2
Fabales [ <i>Fabaceae</i> ] Trnovník akát	Rob p 2	<i>Liliales</i> [ <i>Liliaceae</i> ] Lilie velkokvětá	Lil l 2
Gentianales [ <i>Apocynaceae</i> ] Barvínek růžový	Cat r 2	<i>Poales</i> [ <i>Poaceae</i> ] Tomka vonná Oves setý Válečka Troskut prstnatý Srha laločnatá Ječmen setý Jílek vytrvalý Rýže setá Bojínek luční Rákos obecný Lipnice luční Žito seté Senegalské proso (Bér italský) Čirok obecný Čirok halabský Pšenice setá Kukuřice setá	Ant o 12 Ave s 12 Bra di 12 Cyn d 12 Dac g 12 Hor v 12 Lol p 12 Ory s 12 Phl p 12 Phr a 12 Poa p 12 Sec c 12 Set it 12 Sor b 12 Sor h 12 Tri a 12 Zea m 12
Lamiales [ <i>Oleaceae</i> ] Jasan ztepilý Ptačí zob Olivovník evropský Šeřík obecný	Fra e 2 Lig v 2 Ole e 2 Syr v 2	<i>Pinales</i> [ <i>Cupressaceae</i> ] Cypřiš stálezelený	Cup s 8
Lamiales [ <i>Plantaginaceae</i> ] Jitrocel větší	Pla ma 2	<i>Saccharomycetales</i> [ <i>Saccharomycetaceae</i> ] Pekařské kvasnice	Sac c Profilin

Kontaktní alergeny: Bavlník srstnatý – semena (Gos h 5), [*Malvaceae*];

Kaučukovník brazilský – latex (Hev b 8), [*Euphorbiaceae*]

Profiliny jsou poměrně citlivé na tepelnou denaturaci a žaludeční trávení, a tak je potravinová alergie zapříčiněná profiliny obvykle omezena na orální alergický syndrom vyvolaný syrovými potravinami. Profiliny se podílí na syndromu celer-pelyněk-koření. IgE u potravinové hypersenzitivity jednotlivců alergických na pyly stromů reaguje zkříženě s Bet v 2 homologními proteiny z jablka, hrušky, mrkve, celeru a brambor. Anafylaktická reakce na liči je zprostředkována profilinem. Profiliny také zapříčiňují alergické reakce na rajčata a dýňová semínka a na luštěniny sóju a arašídů. Vzhledem ke značné homologii a zkřížené reaktivitě IgE protilátek mezi profiliny rostlinných potravin je pro testování IgE senzibilizace na profiliny dostačující použití profilinu jen z jednoho druhu rostlin. Nejrozšířenější je použití profilinu z břízy (Bet v 2) a nebo z bojínku lučního (Phl p12). Tuto rozšířenou zkříženou reaktivitu nalzáme nejen mezi botanicky nesouvisejícími pyly, ale i mezi pyly a potravinami, stejně jako mezi pyly a latexem. Sérové hladiny IgE protilátek proti profilinům souvisí s počtem pozitivních testů u potravin a také s expresí klinických symptomů. [4,8,10,28]

Profiliny:

- jsou panalergeny, které vykazují vysokou homologii a zkříženou reaktivitu i mezi vzdáleně příbuznými druhy rostlin
- jsou tepelně labilní, citlivé na přítomnost proteáz
- vařené a zpracované potraviny jsou často tolerovány
- senzibilizace je zřídka spojena s klinickými symptomy, ale může způsobit prokazatelné nebo i těžké reakce u malé části pacientů (citrusy, meloun, banán, rajče) [18]

### **Proteiny vázající vápník (CaBP)**

Řada potravinových alergenů je schopna vázat ligandy počínaje ionty kovů po lipidy. Určité ligandy, jako jsou ionty kovů, se začlení do třírozměrné struktury proteinu často hluboko dovnitř molekuly. Vazba ligandu může mít celkový účinek na zvýšení tepelné stability a proteolytické rezistence snížením pohyblivosti polypeptidického řetězce. [11]

Proteiny vázající vápník (CaBP) jsou všudypřítomné pylové alergeny a významné potravinové alergeny ryb a obojživelníků. Polcalciny, Ca-vázající alergeny obsahující 2 „EF-hand“ domény, byly zjištěny a charakterizovány v pylu stromů, trav a bylin. Alergen bojínku Phl p 7 je nejreaktivnějším alergenem polcalcinů. [29]



Tab. č. 9: Příklad známých polcalcinových komponent

Řád [Čeleď] Inhalační alergen	Polcalcin	Řád [Čeleď] Inhalační alergen	Polcalcin
Rosales [ <i>Urticaceae</i> ] Drnavec palestinský	Par j 4	Solanales [ <i>Solanaceae</i> ] Tabák virginský – pyl	Nic t 3
Fagales [ <i>Betulaceae</i> ] Olše lepkavá Bříza pýřitá Bříza bělokorá Habr obecný	Aln g 4 Bet pu 4 Bet v 3, Bet v 4 Car b 4	Poales [ <i>Poaceae</i> ] Žitňák (pýr) hřebenitý Tomka vonná Oves setý Válečka Sveřep bezbranný Troskut prstnatý Srha laločnatá slanomilná tráva <i>Distichlis spicata</i> Kostřava luční Ječmen setý Jílek vytrvalý Rýže setá Bojínek luční Lipnice luční Čirok Pšenice setá Kukuřice setá	Agr c 7 Ant o 7 Ave s 7 Bra di 7 Bro i 7 Cyn d 7 Dac g 7 Dis s 7 Fes e 7 Hor v 7 Lol p 7 Ory s 7 Phl p 7 Poa p 7 Sor b 7, Sor h 7 Tri a 7 Zea m 7
Fagales [ <i>Fagaceae</i> ] Buk lesní Dub bílý	Fag s 4 Que a 4		
Asterales [ <i>Asteraceae</i> ] Ambrosie peřenolistá Pelyněk černobýl	Amb a 9, Amb a 10 Art v 5		
Brassicales [ <i>Brassicaceae</i> ] Řepka olejka Vodnice (Brukev řepák)	Bra n 4, Bra n 7 Bra r 5, Bra r 7		
<i>Caryophyllales</i> [ <i>Chenopodiaceae</i> ] Merlík bílý	Che a 3		
Fabales [ <i>Fabaceae</i> ] Trnovník akát	Rob p 4		
Lamiales [ <i>Oleaceae</i> ] Jasan ztepilý Olivovník evropský Šeřík obecný	Fra e 3 Ole e 3, Ole e 8 Syr v 3	Pinales [ <i>Cupressaceae</i> ] Kryptomerie japonská Cypřiš arizonský Jalovec červenoplodý	Cry j 4 Cup a 4 Jun o 4

Parvalbuminy jsou Ca-vázající alergeny obsahující 3 „EF-hand“ domény. Zahrnují potravinové alergeny ryb, koryšů, obojživelníků, ale také drůbežního masa (kuře, slepice – Gal d PRVB, krůta – Mel g PRVB), hovězího masa (Bos d PRVB), vepřového masa (Sus s PRVB) a koňského masa (Equ c PRVB). Parvalbuminy vykazují výraznou odolnost vůči teple, denaturačním chemikáliím i proteolytickým enzymům.

Parvalbuminy:

- jsou hlavní alergeny ryb a způsobují zkříženou reaktivitu mezi různými druhy ryb a obojživelníků
- je protein stabilní vůči teple a proteázám
- způsobuje reakce také po uvaření potravin

Ačkoli je popsána zkřížená reaktivita v jednotlivých podrodinách, nebyly zaznamenány žádné výrazné projevy zkřížené reaktivity mezi CaBP rostlin, ryb a lidí. Proto může být protein Phl p 7 použit jako identifikační znak pacientů multisenzibilizovaných pyly, zatímco alergeny tresky Gad c 1 nebo kapra Cyp c 1 mohou být vybrány pro diagnostiku alergie na ryby. Hom s 4, Ca vázající autoantigen, by mohl být zajímavým kandidátem pro monitorování chronického kožního zánětu u atopických a neatopických jedinců. Diagnostické testy obsahující tyto molekuly umožní identifikovat většinu pacientů senzibilizovaných Ca vázajícími alergeny. [29]

## Alergie související s CCD

Mnoho extracelulárních proteinů, včetně alergenů, běžně podstupuje glykosilaci některých svých částí. O imunologickém významu IgE protilátek namířených proti uhlovodíkovým částem glykosilovaných alergenů se debatuje od objevu specifických IgE proti N-glykanům. [11] Tyto uhlovodíkové determinanty se nazývají zkříženě reaktivní uhlovodíkové determinanty (Cross-reactive carbohydrate determinants, CCD) a tyto IgE protilátky pak anti-CCD IgE. Přestože se jeví tyto protilátky jako klinicky nevýznamné, zůstávají současně předmětem odborných diskuzí pro možnost jejich významu z hlediska rizika anafylaxe. [16] CCD epitopy jsou široce rozšířeny u rostlin i bezobratlých a odpovídající IgE protilátky tak vedou k pozitivě *in vitro* testů (zkřížené reaktivitě) u mnoha různých a nesouvisejících rostlinných alergenů včetně latexu, ale také bezobratlých živočichů jako včela, vosa, šváb, roztoči a koryši. Pokud je tedy v alergenových testech získán velmi široký alergenní profil, může se jednat o anti-CCD IgE nebo anti-profilin IgE. V tom případě je důležité zjistit, zda jsou přítomny anti-CCD IgE. To může zajistit rutinní test na stanovení IgE protilátek proti bromelainu nebo křenové peroxidáze, ale také proti MUXF3, pro rostliny společné glykanové strukturu. [16,18]

## Další významné skupiny alergenových komponent:

### Oleosiny

Oleosiny jsou 16–24 kD proteiny, které představují proteinové složky rostlinných tukových zásobních orgánů. [10]

Tab. č. 9: Příklad známých komponent oleosinů

Řád [Čeleď] Potravinový alergen	Oleosin	Řád [Čeleď] Potravinový alergen	Oleosin
Fabales [Fabaceae] Arašíd	Ara h 10, Ara h 11, Ara h Oleosin 18kD	Fagales [Betulaceae] Lískový ořech	Cor a 12, Cor a 13,
		Lamiales [Pedaliaceae] Sezam	Ses i 4, Ses i 5

### Lipocaliny

Lipocaliny jsou proteiny vázající lipidy. Vazba ligandu vede ve většině případů ke snížení pohyblivosti polypeptidického řetězce a tím ke zvýšení jeho tepelné stability a proteolytické rezistence. Stejně tak lipocaliny vykazují zvýšenou stabilitu, když mají lipid vázající kapsu zaplněnou. [11]

Tab. č. 10: Příklad známých komponent lipocalinů

Řád [Čeleď] Potravinový alergen	Lipocalin	Řád [Čeleď] Potravinový alergen	Lipocalin
Artiodactyla [Bovidae] Kravské mléko (β-lactoglobulin)	Bos d 5	Perissodactyla [Equidae] Osel africký – mléko	Equ as BLG

Řád [Čeleď] Potravinový alergen	Lipocalin	Řád [Čeleď] Potravinový alergen	Lipocalin
Artiodactyla [Bovidae] Tur domácí – epitelie Jak domácí – epitelie	Bos d 1, Bos d 2 Bos gr 1	Rodentia [Chinchillidae] Činčila vlnatá – epitelie, moč	Chi I 21 kD b
Carnivora [Canidae] Pes – epitelie, sliny	Can f 1, Can f 2, Can f 6	Rodentia [Muridae] Pískomil mongolský – epitelie, moč Myš domácí – moč Potkan – moč	Mer un 23 kD Mus m 1 Rat n 1
Carnivora [Felidae] Kočka – srst	Fel d 4	Rodentia [Sciuridae] Psoun – srst, moč, trus	Cyn sp Lipocalin
Lagomorpha [Leporidae] Králík – epitelie, srst, sliny, moč	Ory c 1, Ory c 4	Dictyoptera [Blattidae] Šváb americký	Per a 4, Per a FABP
Perissodactyla [Equidae] Kůň – epitelie	Equ c 1, Equ c 2	Dictyoptera [Ectobiidae] Rus domácí	Bla g 4
Rodentia [Caviidae] Morče – epitelie, moč	Cav p 1, Cav p 2, Cav p 3, Cav p 6		

Autoantigen: lidská slza Hom s TL

Lipocaliny:

- způsobují zkříženou reaktivitu mezi různými druhy zvířat jen v omezené míře
- jsou velmi stabilní proteiny

### Sérový albumin (SA)

Sérové albuminy jsou skupina zkříženě reagujících proteinů především u savců, ale i ostatních živočichů. Nalézají se v mléce, vejcích, mase, krvi, epitelích, slinách i moči.

Tab. č. 11: Příklad známých komponent SA

Řád [Čeleď] Potravinový alergen	Serum albumin	Řád [Čeleď] Potravinový alergen	Serum albumin
Artiodactyla [Bovidae] Tur domácí – mléko, maso Jak domácí – mléko, maso Koza domácí - mléko Ovce domácí – mléko, maso	Bos d 6 Bos gr 6 Cap h 6 Ovi a 6	Perissodactyla [Equidae] Osel africký – mléko Kůň – mléko, maso	Equ as 6 Equ c 3
		Anseriformes [Anatidae] Kachna - vejce	Ana p 5
Artiodactyla [Cervidae] Daněk evropský - maso	Dam d 6	Galliformes [Meleagrididae] Krůta – maso	Mel g 5
Artiodactyla [Suidae] Prase divoké – maso	Sus sc 6	Galliformes [Phasianidae] Slepice – vejce	Gal d 5
		Salmoniformes [Salmonidae] Losos masu – maso	Onc ma FSA

Řád [Čeleď] Inhalační alergen	Serum albumin	Řád [Čeleď] Inhalační alergen	Serum albumin
Artiodactyla [Bovidae] Tur domácí – epitelie, serum Jak domácí – serum Koza domácí – serum Ovce domácí – serum, moč	Bos d 6 Bos gr 6 Cap h 6 Ovi a 6	Perissodactyla [Equidae] Osel africký – serum Kůň – serum, kůže Zebra horská – serum	Equ as 6 Equ c 3 Equ z 6
Artiodactyla [Suidae] Prase domácí – serum, moč	Sus s 6	Rodentia [Caviidae] Morče – epitelie, moč, serum	Cav p 4
Carnivora [Canidae] Pes – epitelie, sliny, serum	Can f 3	Rodentia [Muridae] Křeček polní – serum, moč Pískomil mongolský – epitelie, moč Křeček zaltý – epitelie Myš domácí – moč, serum Potkan – moč, serum	Cri c 4 Mer un 4 Mes a 4 Mus m 4 Rat n 4
Carnivora [Felidae] Kočka – epitelie, serum, moč	Fel d 2	Columbiformes [Columbidae] Holub – serum, moč	Col l 5
Lagomorpha [Leporidae] Králík – serum, moč	Ory c 6	Galliformes [Phasianidae] Kur domácí – serum	Gal d 5

Kontaktní alergeny: Panda velká (Ail me 6), Šimpanz (Pan tr 6), Orangutan (Pon ab 6)  
Autoantigen – lidský sérový albumin (Hom s HSA)

Sérové albuminy:

- jsou tepelně labilní, citlivé na přítomnost proteáz
- jsou to běžné proteiny přítomné v různých biologických tekutinách a pevných látkách, např. kravské mléko a hovězí maso, vajíčka a kuřecí maso
- je dobře známa zkřížená reaktivita mezi albuminy různých živočišných druhů, např. mezi sérovými albuminy kočky a psa nebo sérovými albuminy kočky a vepřového masa [18]

### Tropomyosiny

Tropomyosiny jsou rodina příbuzných proteinů přítomných ve svalových i nesvalových buňkách a společně s aktinem a myosinem hrají klíčovou regulační roli ve svalových kontrakcích. Obsahují sedm reziduí (heptády), které se opakují a většina izoform má nepřetržitou opakovací řadu 40 souvislých heptád. Tyto vytvářejí  $\alpha$ -helikální strukturu. Tropomyosiny jsou tepelně stabilní zkříženě reagující potravinové alergeny. Vyskytují se hlavně u zástupců hmyzu, roztočů, měkkýšů a korýšů. [11]

Tropomyosiny:

- jsou aktin vázající proteiny svalových vláken
- jsou znakem zkřížené reaktivity mezi korýši, roztoči a švábem
- jsou stabilní vůči teple a proteázám

### Komponentová diagnostika v praxi

Pomocí technologie alergenových mikropolí byl také zkoumán vývoj profilu reaktivity IgE u skupin pacientů od narození do dospělosti. Alergie na potraviny předcházela rozvoji alergie na inhalační alergeny, nicméně alergenové složky roztočů dominovaly ve všech věkových skupinách. Jako hranice mezi typickým repertoárem IgE kojeneckého věku a adolescence a dospělosti byl stanoven věk šesti let. V diagnostice potravinové alergie mohou alergologové

díky uvedené technologii stanovit obraz senzibilizace u jednotlivých pacientů a jeho odlišnosti typické pro danou zeměpisnou oblast, popřípadě odhalit senzibilizaci na molekuly odpovědné za syndromy zkřížené reaktivity. V souvislosti s možnou zkříženou reaktivitou na různé alergeny je třeba zdůraznit, že z klinického pohledu je důležité definování hlavního alergenu. Význam hlubokého poznání jednotlivých alergenů je v současné době znásoben skutečností, že v geneticky modifikovaných rostlinách se mohou nacházet alergizující proteiny, které do nich byly uměle vneseny. [7,20,22]

## **Závěr**

Podrobná znalost molekulárních charakteristik alergenů je klíčová pro diagnostické i léčebné postupy používané u osob trpících alergickými chorobami zprostředkovanými IgE protilátkami. Molekulární diagnostika pomocí technologie mikropolí otevírá novou epochu diagnostiky potravinové alergie a léčby alergických onemocnění. Umožňuje přesněji identifikovat příčinný alergen, pomáhá odlišit skutečnou alergii od pouhé senzibilizace, zpřesňuje stanovení prognózy stran přirozeného vývoje nebo perzistence alergie a závažnosti klinických příznaků, zkvalitňuje indikaci alergen-specifické imunoterapie, a v některých případech umožní vyhnout se provedení provokačních testů. Na druhé straně pomáhá při výběru provokačního testu, nejsou-li výsledky ostatních diagnostických metod přesvědčivé. Nicméně, všechny *in vitro* testy musí být vyhodnocovány společně s klinickou anamnézou, protože alergenová senzibilizace neznamená nutně schopnost vyvolat klinické příznaky. [8,20,26]

## **Literatura**

- Aalberse R.C., Akkerdaas J., vanRee R.: Cross-reactivity of IgE antibodies to allergens. *Allergy*. 2001 Jun;56(6):478-490
- Asero R., Mistrelo G., Roncarolo D., et al.: Lipid transfer Protein: A Pan-Allergen in Plant Derived Foods That Is Highly Resistant to Pepsin Digestion. *Int Arch Allergy Immunol*. 2001;124:67-69
- Asero R., Mistrelo G., Roncarolo D., et al.: Immunological cross-reactivity between lipid transfer proteins from botanically unrelated plant-derived foods: a clinical study. *Allergy*. 2002 Oct;57(10):900-906
- Asero R., Mistrelo G., Roncarolo D., et al.: Detection of clinical markers of sensitization to profilin in patients allergic to plant-derived foods. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Aug;112(2):427-432
- Ballmer-Weber B.K., Hoffmann-Sommergruber K.: Molecular diagnosis of fruit and vegetable allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11:229-235
- Bělohávková S, Fuchs M.: Orální alergický syndrom. *Alergie Suppl*. 2013;1:39-44
- Borres M.P., Ebisawa M., Eigenmann P.A.: Use of allergen components begins a new era in pediatric allergology, *Curr. Opin. Allergy and Clin. Immunol*. 2011;11(3):204-209
- Breiteneder H., Ebner Ch.: Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 Jul;106(1):27-36
- Breiteneder H., Clare Mills E.N.: Plant food allergens - structural and functional aspects of allergenicity. *Biotechnol Adv*. 2005 Sep;23(6):395-399
- Breiteneder H., Radauer Ch.: A classification of plant food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 May;113(5):821-830
- Breiteneder H., Clare Mills E.N.: Molecular properties of food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Jan;115(1):14-23
- Breiteneder H., Clare Mills E.N.: Nonspecific lipid-transfer proteins in plant foods and pollens: an important allergen class. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005 Jun;5(3):275-279

- Bush R.K.: The impact of molecular biology on allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010;10:557-558
- Ebner C., Hoffmann-Sommergruber K., Breiteneder H.: Plant food allergens homologous to pathogenesis-related proteins. *Allergy.* 2001; 56 Suppl 67:43-44
- Edreva A.: Pathogenesis-related proteins: research progress in the last 15 years. *Gen Appl Plant Physiology.* 2005;31(1-2):105-124
- Foetisch K., Westphal S., Lauer I., et al.: Biological activity of IgE specific for cross-reactive carbohydrate determinants. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 Apr;111(4):889-896
- Gadisseur R., Chapelle J.P., Cavalier E.: A new tool in the field of in-vitro diagnosis of allergy: preliminary results in the comparison of ImmunoCAP 250 with the ImmunoCAP ISAC. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(2):277-280
- Hed J.: Cross-reactivity in plant food allergy – Clinical impact of Component Resolved Diagnostics (CRD). *Phadia.* 2009
- Katellaris C.H.: Food allergy and oral allergy or pollen-food syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010;10:246-251
- Krejsek J., Kopecký O.: *Klinická imunologie*, 1. vydání, Nucleus HK, Pardubice, 2004, ISBN 80-86225-50-X.
- Melioli G., Bonifazi F., Bonini S.: The ImmunoCAP ISAC molecular allergology approach in adult multi-sensitized Italian patients with respiratory symptoms. *Clin. Biochem.* 2011;44:1005-1011
- Melioli G., Compalati E., Bonini S., Canonica G.W.: Přidaná hodnota technologie alergenových mikropolí pro péči o pacienty s alergií s mnohočetnou senzibilizací. *Curr Opin Allergy and Clin Immunol/CS.* 2012;9:49-54
- Nicolaou N., Custovic A.: Molekulární diagnostika alergie na arašídny a jiné luštěniny. *Curr Opin Allergy and Clin Immunol/CS.* 2012;9:19-25
- Pauli G., Malling H.J.: Současné možnosti využití rekombinantních alergenů v imunoterapii. *Curr Opin Allergy and Clin Immunol/CS.* 2011;8:17-22
- Radauer Ch., Breiteneder H.: Pollen allergens are restricted to few protein families and show distinct pattern of species distribution. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Jan;117(1):141-147
- Sanz M.L., Blazques A.B., Garcia B.E.: Technologie mikropolí v diagnostice potravinové alergie pomocí alergenových složek. *Curr. Opin. Allergy and Clin. Immunol./CS,* 8:68-72, 2011
- Sastre J.: Molecular diagnosis and immunotherapy. *Curr. Opin. Allergy and Clin. Immunol.* 2013 Dec;13(6):646-650
- Wensing M., Akkerdaas J. H., et al.: IgE to Bet v 1 and profilin: Cross-reactivity patterns and clinical relevance. 2002 Sep;110(3):435-442
- Wopfner N., Dissertori O., Frreira F., Lackner P.: Calcium-binding proteins and their role in allergic diseases. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2007 Feb;27(1):29-44
- <http://pfam.sanger.ac.uk/>  
<http://www.allergen.org/>  
<http://www.allergome.org/>  
<http://www.biolib.cz/>

# Nadbytek soli škodí dětem i dospělým

Prof. MUDr. Jan Janda, CSc.

Prof. MUDr. Miloš Velemínský, CSc.

Pediatrická klinika 2. LF v Motole

Zdravotně sociální fakulta JU České Budějovice

Česká pediatrická společnost CLS JEP





## Nadbytek soli škodí dětem i dospělým

*\*Prof. MUDr. Jan Janda, CSc. a \*\*Prof. MUDr. Miloš Velemínský, CSc.*

*\*Pediatrická klinika 2.LF v Motole, V úvalu 84, 150 06 Praha 5*

*\*\*Zdravotně sociální fakulta JU České Budějovice.*

**Česká pediatrická společnost CLS JEP.**

Koncem listopadu 2013 proběhla v ČR podruhé masmediální akce pod shora uvedeným názvem, v anglické verzi **2nd Czech Salt Awareness Week 2013**. Následující text shrnuje podstatná data týkající se problematiky, která patří mimochodem mezi nejdůležitější úkoly navrhované a sledované WHO. To bylo i důvodem, že shora uvedená akce proběhla s podporou České kanceláře WHO, Ministerstva zdravotnictví a Státního zdravotního ústavu.

Ve vyspělých zemích je asi u 1/3 populace **zvýšený krevní tlak (hypertenze)**, v ČR jsou poslední údaje ještě vyšší, např. u mužů je hypertenze přítomna asi u poloviny dospělých mužů a asi 35 % dospělých žen. Nejčastější příčinou nemoci a úmrtí u dospělé populace jsou **choroby srdce a cév**, u nich je **hypertenze považována za jeden z nejvýznamnějších rizikových faktorů**.

Již dlouho je známý **vztah mezi zvýšeným příjmem soli a hypertenzí**. V historii lidstva byl příjem soli podstatně nižší než dnes (před více než 5 000 lety se pohyboval okolo 1g/osobu/den!). **Dnes se v ČR odhaduje příjem soli okolo 14–15g soli/osobu a den**. Přitom Světová zdravotnická organizace – **WHO** – **doporučuje příjem okolo 5g soli/den!**

A tak i u nás zbytečně vysoký příjem soli významně zvyšuje riziko komplikací hypertenze – především náhlých cévních mozkových příhod (**CMP**), méně, ale i tak významně, i riziko srdečních koronárních příhod (**infarkt**). Rizikovi jsou především jedinci, u kterých je již významně krevní tlak (TK) zvýšen.

**Počátky hypertenze je třeba hledat již v dětském věku**, to je důvod, proč se dnes problematikou zabývají i pediatři! Studie provedené ve spolupráci mezi Zdravotně-sociální fakultou v Českých Budějovicích a Českou pediatrickou společností ukázaly, že zvláště u dorostenců obou pohlaví je často přítomen „vysoce normální“ krevní tlak (dnes se používá rovněž názvu prehypertenze) nebo dokonce již jasná hypertenze. V obou případech je zvýšený **TK často spojen s nadváhou nebo obezitou**. Percentilové grafy pro hodnocení TK jsou součástí přílohy Zdravotního a očkovacího průkazu dítěte a mladistvého a pediatři doporučují, aby sami rodiče byli informováni o hodnotě krevního tlaku svých potomků a srovnávali je s danými grafy. To pediatři doporučují zvláště v rodinách, kde je přítomna hypertenze u rodičů a prarodičů, event. sourozenců a nebo se dokonce již vyskytly v rodině případy CMP nebo koronárních příhod!

Studie provedené v ČR (Státní zdravotní ústav) prokázaly, že **u dospělých osob se konzumace soli dnes pohybuje okolo 14–15g/den**. V Evropě je ještě vyšší spotřeba soli jen v Turecku (pokud bereme v úvahu, že část země je v Evropě), dále pak v Maďarsku, Chorvatsku a Makedonii. V řadě evropských zemí je ale spotřeba soli na osobu poloviční! Bohužel, v ČR i **u dětí denní příjem soli významně překračuje doporučené normy, platí to i u jedinců v prvních letech života**. Naprostá většina dětské populace tedy dostává více soli, než je doporučeno (viz ilustrativní graf v příloze).

Zvýšená dávka soli vyvolává pocit žízně a u dětí při dnešní oblíbenosti různých nápojů typu „soft drinks“ s vysokým obsahem cukru vede ke zvýšené kalorické dávce a tím k nadváze až obezitě. **A obezita představuje vedle nadměrného příjmu soli další nezávislý rizikový faktor pro hypertenzi!**

**Nejvíce soli přijímáme v potravinách, které kupujeme v obchodech (asi okolo 75 % denní dávky)**, možná překvapí, že značná část soli je např. obsažena v pečivu! Pouze menší dávka je dána přidavkem soli při vaření/pečení a při dosolování jídel doma (slánka).

**Příklady potravin se zvýšeným obsahem soli:** uzeniny, polévky v prášku, čipsy, slané tyčinky, mandle, kukuřice, lupínky, řada sýrů (např. balkánský typ, niva, ale i rohlíky a housky (zvláště posypané ještě navíc solí!). Také většina nabídek tzv. fast-foodů, které jsou tak oblíbené nejen u dospělých, ale i u dětí, nabízí produkty s vysokým obsahem soli. V poslední době se přece jen některé řetězce snaží dodávku soli redukovat (MacDonald údajně o 20 %). Řetězce také inzerují, že zákazník může požádat např. o nesolené hranolky, třeba pro dítě. Bylo by ale třeba to skutečně ověřovat, zprávy ze zahraničí uvádějí, že fast-foody uváděné množství živin a soli často neodpovídá skutečnosti.

**Světová zdravotnická organizace (WHO) v poslední době intenzivně** upozorňuje na problém vysoké konzumace soli ve vyspělých zemích. Žádá jednotlivé země, **aby na etiketách potravinářských výrobků byl standardně uváděn nejen obsah kalorií, podíl živin, ale i množství obsažené soli v gramech**, což podporuje samozřejmě i Evropská unie. Pokud je v označení uveden obsah sodíku v g nebo mg, je třeba jej násobit indexem cca 2.4, abychom se dostali ke gramům soli!

V řadě vyspělých zemí se **cílenými masmediálními kampaněmi podařilo snížit příjem soli a tím i riziko shora uvedených nemocí a jejich komplikací**. Mezi ty méně známé **komplikace provázející vysoký příjem soli patří i nádory žaludku, onemocnění ledvin a osteoporóza**.

Naše pozvání k týdenní akci **Nadbytek soli škodí dětem i dospělým** pořádané Ministerstvem zdravotnictví a Českou kanceláří WHO poslední týden v listopadu 2013 přijal **profesor Graham McGregor (London)**, který se problematikou hypertenze dlouhodobě zabývá. Organizuje kampaně upozorňující na zbytečně vysokou konzumaci soli ve Velké Británii (UK) i jinde ve světě: Consensus Action on Salt and Health (CASH) a World Action on Salt and Health (WASH). Cílenými kampaněmi podporovanými vládou se podařilo v UK snížit příjem soli na cca 8.1g/osobu/den. Jeho přednáška v Lékařském domě měla název „Blood Pressure and Salt: The Silent Killers – Time for Action“.

Studie provedené v rámci Zdravotně sociální fakulty v Českých Budějovicích u dorostenců s vysoce normálním TK (**prehypertenzí**) ukázaly, že **lze i během krátké doby dietními opatřeními (tzv. DASH dieta) významně TK snížit**. Celosvětově se doporučuje tato dieta DASH (z anglického **Dietary Approach to Stop Hypertension = Dietními opatřeními zastavit hypertenzi**). Na internetu si můžete najít řadu odkazů, uvádíme jeden jako příklad:  
<http://www.tlukotsrdce.cz/vyziva-a-recepty/co-znamena-dieta-dash-aneb-jak-krotit-krevni-tlak-bez-pilulek>

***Tláškal P, Hrstková H, Balíková M, Strosserová A: Výživové doporučené dávky v realitě jídelníčků českých předškolních a školních dětí. Výživa a potraviny 6, 2009, 91–94***

# **Strach – od dinosaurů po modlitbu**

MUDr. Radkin Honzák, CSc.

Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK Praha; IKEM, Praha;  
Psychiatrická léčebna Praha – Bohnice.



## Strach – od dinosaurů po modlitbu

**MUDr. Radkin Honzák, CSc. Ústav všeobecného lékařství 1.LF UK Praha; IKEM, Praha; Psychiatrická léčebna Praha – Bohnice.**

Řecký filosof Platón rozdělil člověka na tělo a duši. Duši přirovnal k dvojspřeží, jehož vozatajem je rozum. Ten má na uzdě dva koně: vzpurného – špatné emoce a hodného – dobré emoce. Tento model převzal jako základ pohledu na člověka jeden z otců evropské medicíny, Galénos z Pergamu, Nabádal sice své žáky, aby o duši dbali stejně jako o tělo, ale to se posléze neuskutečnilo.

**Emoce** nejsou žádní koně, ani efemérní motýlci, jsou to biologické neurochemické děje, řídicí systémy, starší, než systémy kognitivní, tedy rozum, rychlejší a účinnější. Vytvářejí funkční strukturu ovlivňující průběh všech fyziologických i patofyziologických dějů. „Emoce se odehrávají v divadle těla, v divadle vědomí pak vystupují jako **pocity**“ (A. Damasio). Plky psychologů o „tělesnění emocí“ jsou holým nesmyslem, protože emoce jsou primárně tělesné procesy. Jenže EBM s nimi nepočítá!

Šest základních emocí, z nichž se odvíjí pestré spektrum dalších, podobně jako je celá polychromatická paleta vytvořena ze tří základních barev, tvoří strach, hněv, smutek, radost, odpor a údiv. Strach a vztek patří k těm nejstarším a jejich fylogenetické kořeny nacházíme již v amygdale plazů před 250 miliony let. Nad tímto základem se dalších více než 200 milionů let rozvíjel savčí mozek se sofistikovanějšími emočními a kognitivními funkcemi a posledních zhruba 40 milionů let mozek dnešního člověka.

Ve svém sdělení shrnuji nejčastější zdroje lidského strachu, jeho tělesné projevy a možnost jeho ovlivnění fyziologickou cestou. Část je věnována jedincům, kteří díky určité anomálii CNS strach nepocítují a pro které Robert Hare (Kanada) a Kevin Dutton (Anglie) navrhuji obnovení označení „psychopati“, tentokrát bez pejorativní konotace.



# **Alergie na kočku, psa, hlodavce a další savce**

MUDr. S. Pešák, Doc. MUDr. V. Thon, Ph.D.,  
ÚKIA LF MU a FN u sv. Anny, Brno  
MUDr. M. Lenart, OAI,  
Uherský Brod  
Mgr. J. Havlásek,  
BioVendor a.s., Brno





## **Alergie na kočku, psa, hlodavce a další savce**

*MUDr. S. Pešák, Doc. MUDr. V. Thon, Ph.D., ÚKIA LF MU a FN u sv. Anny, Brno*

*MUDr. M. Lenart, OAI, Uherský Brod. Mgr. J. Havlásek, BioVendor a.s., Brno*

Množství chovaných malých zvířat je v EU odhadováno na 197 milionů, z toho 64 milionů koček a 60 milionů psů. V ČR odhady hovoří o 1–3 milionech psů a 1–1 ¾ milionu koček. V počtu chovaných zvířat na počet obyvatel se v Evropě řadíme k samému vrcholu. Denní expozice alergenům těchto zvířat je potencionálním rizikem pro vznik alergických chorob s projevy respiračními, kontaktními a raritně i anafylaxí. Některé zvířecí alergeny mohou po navázání na prachové částice způsobovat obtíže i v místech, kde se zvíře nikdy nevyskytovalo. Ačkoliv alergenové databáze uvádějí řadu savčích alergenů, tak většina hlavních alergenů domácích zvířat náleží do jedné ze tří rodin – lipocalinu, sérového albuminu nebo sekretoglobinu. Sdělení podává poznatky o alergii na kočku, psa, hlodavce a zmiňuje i reakce na zvířata poněkud větších rozměrů, jako žirafu či slona.





Texty neprošly redakční úpravou.

© 2014

Vydal Nadační fond pro pomoc nemocným dětem

Tisk HRG Litomyšl

132