

Úzkost u pacientů s alergií a atopickou dermatitidou

Hideo Hashizume a Masahiro Takigawa

Význam přehledu

Lidé trpící alergiemi se často vyznačují specifickým psychologickým profilem se sklony k úzkosti, depresi a emoční vzrušivosti. Emoční stres vyvolává příznaky alergie nejen zvyšováním míry úzkosti, ale i nepříznivými zásahy do funkce imunokompetentních buněk. Hlavním cílem tohoto přehledu je shrnout nové poznatky o vztahu mezi úzkostí a hypersenzitivitou u alergiků, zejména pacientů s atopickou dermatitidou, v kontextu psychoneuroimunologie.

Aktuální poznatky

U osob s atopií a emočními problémy se úzkost a klinické příznaky vzájemně propojují a vytvářejí bludný kruh. Akutní stresové situace, v nichž se pacienti s atopickou dermatitidou opakovaně ocitají, zvyšují spíše celkovou než aktuální míru úzkosti. Toto psychologické selhání vede v důsledku dysregulace neuroimunitního systému k převaze odpovědi typu Th2, čímž se zhoršují alergické projevy. Tansospiron, agonista serotoninového receptoru 1A s anxiolytickým a antidepressivním účinkem, díky úspěšnému ovlivňování emoční vzrušivosti zmírňuje u pacientů svědění. Z těchto údajů vyplývá, že léčiva s anxiolytickým působením mohou při svědění vyvolávaném stresem tvořit účinný prvek léčebné strategie užívané u atopické dermatitidy.

Souhrn

Důležitou součástí léčby alergiků s emočními problémy tvoří psychologické intervence ve smyslu pravidelného sledování míry úzkosti ve vztahu k funkci imunitního systému a ke kožnímu postižení.

Klíčová slova

alergie, úzkost, atopická dermatitida, psychoneuroimunologie, stres

Úvod

Endokrinní, nervový a imunitní systém spolu neustále komunikují prostřednictvím klíčových buněk schopných navzájem přijímat informace [1,2*]. Za optimálních podmínek, kdy všechny uvedené systémy harmonicky spolupracují, je udržována homeostáza, a tedy i zdraví celého organismu. Dojde-li k narušení psychické rovnováhy mezi nároky kladenými životem a schopnostmi jedince se s nimi vyrovnat, vzniká pocit stresu. Rychlá mobilizace endoneuroimmunologické sítě nám přitom umožňuje stres zvládnout. Jednou z dobře známých charakteristik stresové osy je skutečnost, že existují nápadné interindividuální rozdíly ve schopnosti reagovat na stres přiměřeně [3,4**]. Akutní stres má u většiny jedinců adaptivní a ochrannou povahu; u jiných ovšem může vést k narušení homeostázy a k negativnímu ovlivnění zdraví pocitem tísně, depresi a úzkosti. Každodenní vliv akutních stresorů navíc může vyústit v chronický stres spojený s dlouhodobým poškozením organismu v důsledku dysregulace homeostatických mechanismů nervové, endokrinní a imunologické povahy.

Hlavními rysy atopie jsou biologická a psychická hypersenzitivita [5,6]. V případě biologické hypersenzitivity jsou imunologické odpovědi vyvolávány jinak neškodnými zevními a vnitřními podněty. Jedinci s atopickou diatézou reagují i na nepatrná množství alergenu tvorbou velkého množství IgE, v důsledku čehož jsou prostřednictvím aktivity imunokompetentních buněk typu Th2 spouštěny systémové i lokální alergické projevy. Psychická hypersenzitivita se týká spíše odezvy na nealergické smyslové podněty než na biologické spouštěče. Jednou z takových odpovědí je vznik a upevňování úzkosti vlivem stresu. Vzhledem k tomu, že exacerbace alergických příznaků často navazují na emoční reakce, je vztah mezi psychickými faktory a alergií již dlouho zkoumán z hlediska psychoneuroimunologie. Tento stručný článek shrnuje poznatky o interakci mezi psychickým stresem, úzkostí a imunitním systémem v kontextu ovlivňování alergických příznaků u nemocných s atopickou dermatitidou.

Stres a alergie

Neuroendokrinní a autonomní nervový systém představují dráhy, které slouží centrálnímu nervovému systému k regulaci systému imunitního. Neuropeptidy vznikající v mozku působí na imunokompetentní buňky buď přímo, nebo je ovlivňují nepřímo prostřednictvím hypothalamo-hypofyzární osy, čímž dochází k uvolňování hormonů, např. glukokortikoidů [1,2*,3,4**]. Centrální nervový systém může zasahovat do imunity také cestou autonomních nervových spojení uvolňujících noradrenalin a adrenalin.

Anxiety in allergy and atopic dermatitis.
Curr Opin Allergy Clin Immunol 2006;6:335–339.
© 2006 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Department of Dermatology, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan

Adresa pro korespondenci: Hideo Hashizume, MD, Department of Dermatology, Hamamatsu University School of Medicine, 1-20-1 Handa-yama, Hamamatsu 431–3192, Japan
E-mail: hihashiz@hama-med.ac.jp

Nezbytnou podmínkou udržení homeostázy je funkční rovnováha těchto systémů, přičemž její ztráta vlivem psychického stresu vede k uvolňování nadměrného množství glukokortikoidů a katecholaminů z nadledvin do krevního oběhu a do tkání. Uvedené stresové hormony zřejmě působí na imunitní systém selektivně, a to v tom smyslu, že více narušují funkci buněk Th1 než Th2, čímž dochází k vychýlení imunitních odpovědí směrem k fenotypu Th2 [7,8]. Příčinou zhoršování klinických příznaků u alergických jedinců tedy může být převaha imunitních reakcí závislých na buňkách Th2.

Stres rovněž ovlivňuje rozvoj imunitních funkcí během dětství [9**], přičemž za kritické se považuje trvalé působení stresu na rodiče či jiné osoby pečující o dítě. Chronický stres u dětí vede k progresivnímu poklesu reaktivity hypothalamo-hypofyzární osy v pozdějším životě a děti se sklonem k atopii mohou v důsledku intenzivní polarizace směrem k odpovědím typu Th2 posléze onemocnět. Z průkazu neuroendokrinní regulace imunity u novorozenců z atopické rodiny [10] též vyplynulo, že nepříznivé působení chronického stresu na hypothalamo-hypofyzární osu může zodpovídat za pozdější rozvoj atopických příznaků.

Psychologické profily nemocných s atopickou dermatitidou

Dopad alergických onemocnění je vícerozměrný a týká se fyzického, sociálního i psychického zdraví. Atopická dermatitida vede z pochopitelných důvodů, jež souvisejí s instinktivním odporem vůči kožním onemocněním, k psychickým poruchám ve smyslu stigmatizace, sociální izolace a diskriminace [11]. Mnozí pacienti jsou navíc frustrováni, jestliže léčbu své nemoci vnímají jako neúčinnou. V důsledku uvedeného se často vyznačují nižší kvalitou života ve vztahu ke zdraví a jsou vystaveni většímu psychickému tlaku než jedinci s odlišnými chorobami.

Děti i dospělí trpící atopickou dermatitidou běžně vykazují specifický psychologický profil charakterizovaný úzkostí, depresí, emoční vzrušivostí a pasivitou [12,13]. U dětí s atopickou dermatitidou bývají navíc často patrné poruchy chování typu zvýšené závislosti, ustrašenosti a obtíží se spánkem. Zatímco úroveň psychické aktivace je u nich vysoká nezávisle na aktivitě onemocnění, mentální odpovědi na stres nejsou u osob trpících atopickou dermatitidou o nic silnější než u zdravých jedinců [14*]. Dosud není jasné, zda jsou tyto psychologické profily přítomny již premorbidně a mají význam z hlediska etiologie onemocnění, nebo zda jde o reaktivní osobnostní změny vyvolané zkušeností s chorobou. V semiometrické studii zabývající se alergiky byla odhalena psychologická divergence spočívající ve zjištění, že osobnostní profil pacientů s atopickou dermatitidou je jedinečný a liší se od profilů typických pro astmatiky a osoby s alergickou rýmou [15]. Jak bylo dále prokázáno, úzkost provázející atopickou dermatitidu není pouhým následkem zátěže, kterou

obecně představuje chronické kožní onemocnění [16]. Tato zjištění naznačují, že psychologické charakteristiky spojené s atopickou dermatitidou jsou stálé a nelze je přepisovat pouze aktivitě choroby.

Stres a příznaky atopické dermatitidy

Pravděpodobnost výskytu epizody atopické dermatitidy roste při akutním i chronickém stresu podmíněném jak závažnými životními událostmi, tak drobnými každodenními obtížemi. U žen dochází k nápadnému symptomatickému zhoršení atopické dermatitidy i při projevech premenstruačního syndromu, který je charakterizován podrážděností, nervozitou a depresí [17]. Vztah mezi psychickým stresem a příznaky atopické dermatitidy se zdá být obousměrný, neboť stresory často způsobují zhoršení kožních příznaků a tento vývoj vede zpětně k poklesu stresového prahu. Klíčovou roli zde pravděpodobně hraje sympatický nervový systém, jehož nadměrná aktivace mnoha pacientům opět způsobuje stres. V jejím důsledku vzniká další stres a nervový systém je jím aktivován ještě výrazněji. Takto se může vytvořit bludný kruh zahrnující emoční stres a kožní projevy, zodpovídající za chronicitu příznaků atopické dermatitidy. Dalším příkladem je úzkost matek podmíněná atopickou dermatitidou jejich dětí a naopak, čímž se bludný kruh rozšiřuje na několik členů rodiny a významně snižuje kvalitu jejich života [18*]. Jinou dráhu zodpovídající za vytváření zmíněného bludného kruhu představuje kognitivní a centrální senzitivace, jak plyne ze zkušenosti s potravinovými alergiemi [19**]. Podstatou tohoto typu senzitivace, pozorované u pacientů s citlivou povahou, je chybná interpretace kožních vjemů, zejména svědění, jež v mozku vede k rozsáhlé aktivaci kognitivních sítí. Takto dochází ke vzniku dalšího stresu a úzkosti, které opět přispívají k uzavření bludného kruhu.

Úzkost a stav imunitního systému u atopické dermatitidy

Přibližně u 80 % pacientů s atopickou dermatitidou nalézáme zvýšené koncentrace IgE. Při psychickém stresu dochází u osob trpících atopickou dermatitidou k disproporčnímu nárůstu imunitních odpovědí typu Th2, jež za zvýšenou produkci IgE zodpovídají [20,21]. Pro pacienty s atopickou dermatitidou a vyššími koncentracemi IgE je ve srovnání s těmi, jejichž koncentrace IgE nepřesahují hranice normy, charakteristická významně vyšší vzrušivost a nedostatečná schopnost zvládat stres [22]; tyto jedinci se tedy s úzkostí hůře vyrovnávají. Je proto důležité objasnit, jakým způsobem úzkost vychyluje imunitní odpovědi směrem k typu Th2.

Pojem úzkost zahrnuje úzkostné stavy (aktuálně pocíťovanou úzkost) a úzkostnost jako povahový rys (úzkost pocíťovanou obecně). Na příslušných škálách odpovídá nejmenší úzkosti skóre 20, největší úzkosti skóre 80. Prokázali jsme, že dospělé osoby trpící atopickou dermatitidou mají významně větší sklon k úzkosti ve smyslu jak pova-

hového rysu, tak výskytu úzkostných stavů než ostatní lidé, přičemž skóre úzkostnosti je u zmíněné skupiny nemocných ve srovnání se skóre výskytu úzkostných stavů významně vyšší [23**]. Oproti zdravým jedincům bez atopie tedy pacienti s atopickou dermatitidou zřejmě vnímají úzkostnost intenzivněji než úzkostné stavy. Je rovněž známo, že u nemocných s nápadnou úzkostností bývají sérové koncentrace IgE zvýšeny výrazněji než u těch, kteří uvádějí velký výskyt úzkostných stavů. U pacientů vnímajících úzkostnost intenzivněji než úzkostné stavy dochází ve shodě s uvedenými nálezy při stresových situacích ke zřetelné převaze imunitních odpovědí typu Th2. Nebyla ovšem zjištěna korelace mezi mírou úzkosti a tíží atopické dermatitidy hodnocenou indexem SCORAD, což znamená, že se v patogenezi zmíněného onemocnění uplatňuje řada imunologických i neimunologických faktorů.

Bylo prokázáno, že hypothalamo-hypofyzární osa u pacientů trpících atopickou dermatitidou nedokáže adekvátně reagovat na stresující podněty [11]. Tito nemocní se navíc vyznačují sníženou reaktivitou β -adrenergních receptorů, čemuž odpovídají poruchy systému cAMP v důsledku zvýšené aktivity cAMP-fosfodiesterázy [24]. Abnormální hormonální odpovědi tedy vedou při atopické dermatitidě k potlačení buněčné imunity a k zesílení produkce imunoglobulinů. V souvislosti s uvedeným je pravděpodobné, že akutní stresy postihující pacienty s atopickou dermatitidou způsobují chronický nárůst úzkosti zejména jako povahového rysu, jenž podporuje imunitní odpovědi typu Th2 se zvýšenou syntézou IgE, podmíněnou dysregulací hypothalamo-hypofyzární osy a autonomního nervového systému.

Každodenní stresory mohou též zapříčinit lokální imunitní dysregulaci. V kožní tkáni existuje úzký anatomický vztah mezi efektorovými buňkami významnými z hlediska atopie, jako jsou žírné a Langerhansovy buňky a autonomními nervovými vlákny obsahujícími neuroaktivní substance [25,26]. Je proto možné, že stresem navozená a přímou inervací zprostředkovaná sekrece těchto molekul stimuluje efektorové buňky a touto cestou ovlivňuje příznaky atopické dermatitidy. Například platí, že v důsledku zvýšené aktivity fosfodiesterázy zůstává koncentrace cAMP v leukocytech nízká i poté, co dojde k vazbě katecholaminů na jejich receptory. Výsledkem je uvolňování mediátorů typu histaminu, prostaglandinů a leukotrienů, jež u atopiků vyvolávají svědění a zánětlivé projevy.

U astmatu bylo zjištěno, že uvolňované zánětlivé mediátory ovlivňují nejen periferní imunitní systém, ale že cestou ascendentních senzitivních drah též předávají informace centrálnímu nervovému systému [27]. Podobné mechanismy se mohou podílet i na vzniku kožních lézí u atopické dermatitidy, kde aberantní stimulace zbaňuje centrální nervový systém schopnosti správně řídit neuroendokrinní síť. Každodenní stresové podněty tak mohou opakovaně vyvolávat imunitní odpovědi převážně typu Th2 na systémové i lokální úrovni, narušovat re-

gulační imunologické mechanismy a způsobovat dlouhodobé přetrvávání atopie.

Stres a funkce kožní bariéry

Funkce kožní bariéry je připisována zevní vrstvě epidermis označované jako stratum corneum. Tato vrstva je tvořena navzájem se překrývajícími korneocyty a intercelulární směsí lipidů obsahující ceramidy, mastné kyseliny a cholesterolu [28*]. Intercelulární prostor mezi korneocyty je vyplněn keratinovými vlákny a přirozenými zvlhčujícími faktory. Tvorba stratum corneum v normální kůži kriticky závisí na zachování rovnováhy mezi proliferací a diferenciací keratinocytů a deskvamací korneocytů. Ztráta integrity intercelulárních lipidů a narušení tvorby přirozených zvlhčujících faktorů ve stratum corneum vede ke vzniku suché a šupinaté kůže s abnormální bariérovou funkcí. Některé z klíčových funkcí stratum corneum mohou být zároveň ovlivňovány stejnými stresory. Například psychologický stres nepůsobí negativně jen na propustnost bariéry a její homeostázu, ale i na celistvost a soudržnost stratum corneum [29]. Narušení bariéry v důsledku stresu lze částečně vysvětlit nárůstem koncentrací endogenních kortikosteroidů a glukokortikoidů [30].

Porucha bariérové funkce u atopické dermatitidy je dána celkovým poklesem obsahu ceramidů a mastných kyselin s velmi dlouhými řetězci ve stratum corneum [6]. Stres může k rozvoji a zhoršování atopických projevů přispívat dalším narušováním funkcí stratum corneum v závislosti na aktivaci stresové osy. Je-li kůže s poškozenou bariérou navíc vystavena vlivu alergenů, mohou se u pacientů s atopickou dermatitidou zhoršovat již existující kožní léze a u osob se sklonem k atopii může docházet ke vzniku ekzematózních změn.

Zmírňování úzkosti a svědění

Pruritus je u nemocných s atopickou dermatitidou intenzivní a snadno vzniká v důsledku frustrace, rozpaků či jiných stresujících pocitů. Atopické dermatitidě bývají též často připisovány poruchy spánku, představující zdroj fyzického i psychického stresu nejen pro děti postižené touto chorobou, ale i pro rodiče, kteří s nimi spí v těže místnosti [31**]. Bylo prokázáno, že narušený spánek má nežádoucí vliv na zdraví, zprostředkovaný psychologickými a imunologickými mechanismy [32*].

Zažijí-li pacienti trpící atopickou dermatitidou nepříznivé životní události, které se jich osobně dotýkají, dochází u nich k poklesu prahu svědění. Mechanická iritace kůže, například v důsledku škrábání, může navíc navodit uvolňování zánětlivých cytokinů keratinocytů, čímž se svědění dále zhoršuje. Snadno tedy vzniká bludný kruh svědění a škrábání.

Předpokládá se, že ke svědění kůže při atopické dermatitidě dochází vlivem působení histaminů, neuropeptidů, proteináz a cytokinů, jejichž tvorba provází kožní záněť [33]. Úlevu často přinášejí flumivá i netlumivá antihistamin-

ka, ovšem potlačení účinku histaminů není vždy přímé, neboť útlum může převážit nad projevy blokády periferních H_1 -receptorů. Existuje řada pruritogenních molekul, z nichž opioid způsobuje na histaminu nezávislé periferní svědění. Byla vytvořena hypotéza, podle které je svědění v návaznosti na pokles počtu opioidních receptorů v epidermis vyvoláváno vazbou opioidních ligandů uvolňovaných keratinocyty na příslušné receptory epidermálních nemyelinizovaných nervových vláken [34]. Svědění provázející atopickou dermatitidu tedy zřejmě může být jak závislé, tak nezávislé na histaminech a na jeho vzniku se podílejí periferní i centrální děje.

Zdá se, že svědění lze zmírnit úspěšným potlačováním emočního stresu. Tandospiron je agonista serotoninového receptoru 1A s anxiolytickým a antidepresivním účinkem [35]. Za anxiolytický účinek parciálních agonistů serotoninového receptoru 1A zřejmě zodpovídá jejich interakce s presynaptickými receptory uvedeného typu, omezující hyperaktivní serotoninergní neurotransmisí [36]. Prokázali jsme, že obohacení stávající léčby o tandospiron vede u pacientů, u nichž úzkostné ladění převažuje nad četností úzkostných stavů, k významnému snížení poměru mezi skóre úzkostnosti a skóre výskytu úzkostných stavů [35]. Nápadně úzkostní pacienti rovněž uváděli významnější ústup svědění, pokud byli zařazeni do skupiny léčené tandospironem, než při zařazení do skupiny, kde tento přípravek podáván nebyl. Tyto údaje naznačují, že podávání anxiolytik v rámci komplexní léčby svědění vyvolávaného stresem má u pacientů s atopickou dermatitidou smysl.

Závěr

U mnoha pacientů probíhá atopická dermatitida jako lehké a časově omezené onemocnění, takže u nich k úspěšnému zmírňování kožních projevů a psychických obtíží postačuje standardní léčba zahrnující systémově a lokálně aplikované přípravky. Osoby trpící těžkou a nevléčitelnou atopickou dermatitidou s remisemi a exacerbacemi však často prožívají emoční problémy a uvádějí sníženou kvalitu života. Proto narůstá význam psychologického přístupu, s jehož pomocí lze hodnotit vliv stresu na zdravotní stav nemocných s alergiemi a atopickou dermatitidou. Charakteristickým psychickým jevem, provázejícím těžkou atopickou dermatitidu, je úzkost. Mnozí z pacientů trpících zmíněným onemocněním tuto úzkost, jíž si často ani nejsou vědomi, zvládají jen s obtížemi. Uvedené psychologické rozpoložení pak uzavírá úzkost a příznaky atopické dermatitidy do bludného kruhu. U atopiků je proto vhodné sledovat intenzitu a trvání úzkosti v kontextu imunitních funkcí a kožních projevů a usilovat o úspěšné potlačování stresu. Naším úkolem v budoucnu je zajištění účinné a bezpečné léčby atopické dermatitidy. I nyní lze v rámci boje s tímto onemocněním udělat mnohé, přičemž nezbytnou součástí specializované léčby všech nemocných s emočními problémy jsou psychologické intervence.

Odkazy a doporučená literatura

Práce zvláštního významu, publikované v období časově blízkém naší zprávě, byly zvýrazněny:

- = důležitý význam
 - = mimořádný význam
1. Ray O. The revolutionary health science of psychoendoneuroimmunology: a new paradigm for understanding health and treating illness. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1032:35–51.
 2. Wright RJ, Cohen RT, Cohen S. The impact of stress on the development and expression of atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:23–29.
 - Tento článek je věnován novým poznatkům týkajícím se významu psychologického stresu z hlediska atopie.
 3. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med* 1998;338:171–179.
 4. Cohen N. The uses and abuses of psychoneuroimmunology: a global overview. *Brain Behav Immun* 2006;20:99–112.
 - Uvedená práce vyzdvihuje význam interakcí mezi nervovým a imunitním systémem vedoucích k imunologickým a behaviorálním změnám, důležitým z hlediska našeho chápání biologických dějů. Psychoneuroimmunologie je zde rovněž diskutována v souvislostech týkajících se bezpečnosti naší země, vzdělávání ve vědě a praktických stránek konvenční i doplňkové a alternativní medicíny.
 5. Werfel T, Kapp A. Environmental and other major provocation factors in atopic dermatitis. *Allergy* 1998;53:731–739.
 6. Darsow U, Lubbe J, Taieb A, et al. Position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:286–295.
 7. Wamboldt MZ, Laudenslager M, Wamboldt FS, et al. Adolescents with atopic disorders have an attenuated cortisol response to laboratory stress. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:509–514.
 8. Elenkov IJ. Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1024:138–146.
 9. Koblenzer CS. The emotional impact of chronic and disabling skin disease: a psychoanalytic perspective. *Dermatol Clin* 2005;23:619–627.
 - Tento článek je věnován diskusi o některých významných faktorech ovlivňujících časný psychologický vývoj, jež spolurozhodují o možných emočních důsledcích chronických a závažných kožních onemocnění pro životy pacientů. Důležitý je zejména fakt, že není-li vztah mezi dítětem a osobou o něj pečující optimální, u dítěte se může vyvinout nedostatečně stabilní sebezobraz, může docházet k poklesu sebeúcty a k horšímu zvládnutí stresu; emoční rozlady se následně mohou projevat v somatické rovině.
 10. Buske-Kirschbaum A, Fischbach S, Rauh W, et al. Increased responsiveness of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis to stress in newborns with atopic disposition. *Psychoneuroendocrinology* 2004;29:705–711.
 11. Buske-Kirschbaum A, Geiben A, Hellhammer D. Psychobiological aspects of atopic dermatitis: an overview. *Psychother Psychosom* 2001;70:6–16.
 12. Howlett S. Emotional dysfunction, child-family relationships and childhood atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1999;140:381–384.
 13. Linnert J, Jemec GB. Anxiety level and severity of skin condition predicts outcome of psychotherapy in atopic dermatitis patients. *Int J Dermatol* 2001;40:632–636.
 14. Seiffert K, Hilbert E, Schaechinger H, et al. Psychophysiological reactivity under mental stress in atopic dermatitis. *Dermatology* 2005;210:286–293.
 - Svědění pro zvýšenou vegetativní vzrušivost pacientů s atopickou dermatitidou.
 15. Michel FB. Psychology of the allergic patient. *Allergy* 1994;49:28–30.
 16. Ginsburg IH, Prystowsky JH, Kornfeld DS, Wolland H. Role of emotional factors in adults with atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 1993;32:656–660.
 17. Kiriya K, Sugiura H, Uehara M. Premenstrual deterioration of skin symptoms in female patients with atopic dermatitis. *Dermatology* 2003;206:110–112.
 18. Carroll CL, Balkrishnan R, Feldman SR, et al. The burden of atopic dermatitis: impact on the patient, family, and society. *Pediatr Dermatol* 2005;22:192–199.
 - Z této práce vyplývá, že finanční dopad atopické dermatitidy na rodiny postižených může být značný.
 19. Berstad A, Arslan G, Lind R, Florvaag E. Food hypersensitivity-immunologic (peripheral) or cognitive (central) sensitisation? *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:983–989.
 - Autoři naznačují, že na patogenezi různých zdravotních obtíží týkajících se břicha i jiných částí těla se kromě periferní (imunologické) senzitivace výrazně podílí i kognitivně-emoční senzitivace na úrovni mozku. Je zmiňována i skutečnost, že periferní senzitivní mechanismy mohou vést k rozsáhlé aktivaci kognitivních sítí, což bývá často chybně interpretováno jako projev potravinové alergie.
 20. Buske-Kirschbaum A, Gierens A, Hollig H, Hellhammer DH. Stress-induced immunomodulation is altered in patients with atopic dermatitis. *J Neuroimmunol* 2002;129:161–167.
 21. Stephan M, Jaeger B, Lamprecht F, et al. Alterations of stress-induced expression of membrane molecules and intracellular cytokine levels in patients with atopic dermatitis depend on serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:977–978.
 22. Scheich G, Florin I, Rudolph R, Wilhelm S. Personality characteristics and serum IgE level in patients with atopic dermatitis. *J Psychosom Res* 1993;37:637–642.
 23. Hashizume H, Horibe T, Ohshima A, et al. Anxiety accelerates T-helper 2-typed immune responses in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2005;152:1161–1164.

- Pacienti s atopickou dermatitidou prožívají více úzkosti než zdraví lidé a ti z nich, kteří více než úzkostné stavy vnímají jako povahový rys úzkostnost, vykazují zvýšenou syntézu IgE v séru a převahu imunitních odpovědí typu Th2.
- 24. Hanifin JM. Critical evaluation of food and mite allergy in the management of atopic dermatitis. *J Dermatol* 1997;24:495–503.
- 25. Theoharides TC, Donelan JM, Papadopoulou N, et al. Mast cells as targets of corticotropin-releasing factor and related peptides. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25:563–568.
- 26. Hosoi J, Murphy GF, Egan CL, et al. Regulation of Langerhans cell function by nerves containing calcitonin gene-related peptide. *Nature* 1993;363:159–163.
- 27. Wright RJ, Cohen S, Carey V, et al. Parental stress as a predictor of wheezing in infancy: a prospective birth-cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:358–365.
- 28. Elias PM. Stratum corneum defensive functions: an integrated view. *J Invest Dermatol* 2005;125:183–200.
 - Tato práce ukazuje, že bariérové funkce stratum corneum jsou ovlivňovány reakcemi na specifické stresory.
- 29. Tausk FA, Nousari H. Stress and the skin. *Arch Dermatol* 2001;137:78–82.
- 30. Kao JS, Fluhr JW, Man MQ, et al. Short-term glucocorticoid treatment compromises both permeability barrier homeostasis and stratum corneum integrity: inhibition of epidermal lipid synthesis accounts for functional abnormalities. *J Invest Dermatol* 2003;120:456–464.
- 31. Chamlin SL, Mattson CL, Frieden IJ, et al. The price of pruritus: sleep disturbance and cosleeping in atopic dermatitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:745–750.
- Uvedená studie ukazuje, že poruchy spánku u dětí s atopickou dermatitidou i u jejich rodičů, kteří s nimi spí v téže místnosti, mají přímou vazbu na tíži tohoto onemocnění a na míru, do jaké atopická dermatitida ovlivňuje u daného dítěte a jeho rodiny pocit štěstí. Poruchy spánku postihují děti trpící atopickou dermatitidou častěji, než je v dětské populaci obecně běžné.
- 32. Majde JA, Krueger JM. Links between the innate immune system and sleep. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1188–1198.
 - Přináší současný pohled na význam spánku z hlediska funkce imunitního systému.
- 33. Stander S, Steinhoff M, Schmelz M, et al. Neurophysiology of pruritus: cutaneous elicitation of itch. *Arch Dermatol* 2003;139:1463–1470.
- 34. Bigliardi-Qi M, Lipp B, Sumanovski LT, et al. Changes of epidermal mu-opiate receptor expression and nerve endings in chronic atopic dermatitis. *Dermatology* 2005;210:91–99.
- 35. Hashizume H, Commentary 5, Brio T, et al. How best to fight that nasty itch-from new insights into the neuroimmunological, neuroendocrine, and neurophysiological bases of pruritus to novel therapeutic approaches. *Exp Dermatol* 2005;14:237–238.
 - Nastihuje novou neuroimunologickou strategii léčby atopické dermatitidy.
- 36. Schreiber R, De Vry J. 5-HT1A receptor ligands in animal models of anxiety, impulsivity and depression: multiple mechanisms of action? *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry* 1993;17:87–104.

Mastocytóza a alergie na jed blanokřídlého hmyzu

Franziska Ruëff, Marianne Placzek a Bernhard Przybilla

Význam přehledu

Mastocytóza je vzácné onemocnění charakterizované množením žírných buněk v kůži nebo vnitřních orgánech. Článek hodnotí, jak mastocytóza ovlivňuje diagnostiku a léčbu alergií na žihadlo blanokřídlých (*Hymenoptera*).

Aktuální výsledky

U pacientů s alergií na hmyzí žihadlo, kteří současně trpí mastocytózou, se častěji setkáváme s život ohrožujícími reakcemi na žihadlo než u těch, kteří mastocytózou netrpí. Při systematicky prováděném vyšetřování pacientů s alergií na žihadlo se zjistilo, že mastocytóza se vyskytuje u abnormálně vysokého počtu jedinců. Specifickou imunoterapii snáší většina pacientů s mastocytózou bez systémových projevů nebo pouze s celkovou reakcí mírného stupně a ukázalo se, že specifická imunoterapie je u nich jen minimálně méně účinná než u pacientů bez známek tohoto onemocnění (definováno jako nepřítomnost kožní formy mastocytózy a zároveň koncentrace tryptázy v séru < 11,4 µg/l). U pacientů s mastocytózou bylo popsáno několik úmrtí na celkovou reakci na žihadlo po ukončení specifické imunoterapie, a proto by měla specifická imunoterapie probíhat po celý život.

Souhrn

Pacienti, kteří trpí mastocytózou a alergií na jed blanokřídlého hmyzu, jsou ohroženi obzvláště těžkou anafylaktickou reakcí po žihadle a potřebují optimální diagnostiku a léčbu. U pacientů s alergií na žihadlo se důrazně doporučuje provádět screeningové testy s měřením sérových koncentrací tryptázy a pečlivým vyšetřením kůže.

Klíčová slova

diagnóza, účinnost, alergie na jed blanokřídlých, mastocytóza, přecitlivělost, koncentrace tryptázy v séru, průvodní jev, specifická imunoterapie

Úvod

Před dvěma lety otiskl časopis *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* článek, ve kterém se Dubois [1] zabýval tím, jaký je vztah mezi mastocytózou a alergií na jed blanokřídlých. Dubois a jeho tým mají dlouholeté klinické zkušenosti s pacienty, kteří trpí jak alergií na žihadlo, tak mastocytózou. Autor došel k závěru, že specifická imunoterapie je u pacientů s mastocytózou méně účinná a bezpečná, což u nich omezuje její využití. Na základě svých pozorování a po prostudování dostupné literatury autor dokonce u těchto pacientů zpochybnil jakýkoli přínos specifické imunoterapie.

V tomto článku se budeme zabývat stejnou problematikou, ale z velmi odlišné perspektivy. Naším cílem bylo opatřit důkazy o tom, že pacienti s mastocytózou a alergií na jed blanokřídlých ze specifické imunoterapie nejen profitují, ale že ji dokonce nutně potřebují, neboť jsou ohroženi obzvláště těžkými anafylaktickými reakcemi.

Dobře se ví, že těžké celkové reakce na žihadlo jsou spojeny se zvýšenou bazální koncentrací tryptázy v séru [2–4] a zvýšení koncentrace tryptázy v séru je také podle všeho markerem mastocytózy. Diagnózu mastocytózy však nelze stanovit pouze na základě samotného zvýšení koncentrace tryptázy v séru, a proto se nesmí pokládat rovnítko mezi ně a mastocytózu. V dalším textu se zaměříme na studie, které sledovaly pacienty s prokázanou mastocytózou.

Klasifikace a diagnostika mastocytózy

Termín mastocytóza zahrnuje skupinu onemocnění, pro něž je charakteristické množení žírných buněk v kůži nebo vnitřních orgánech (např. kostní dřeni, slezině, játrech, lymfatických uzlinách, střevě). Mastocyty produkují řadu mediátorů, které jsou uvolňovány buď kontinuálně (např. α -tryptázu), nebo po stimulaci (např. histamin, β -tryptázu, leukotrieny, cytokiny). Mastocyty mají v organismu řadu důležitých funkcí, zvláště pro vrozenou a získanou imunitu, při zánětu a remodelaci tkání [5,6]. Spolu s bazofily představují nejvýznamnější efektorové buňky akutní reakce, jako například akutní anafylaktické reakce po bodnutí hmyzem.

Růst a diferenciaci mastocytů stimuluje stem cell factor (ligand KIT) prostřednictvím tyrosinkinázového receptoru (KIT). V patogenezi mastocytózy hraje významnou úlohu mutace tyrosinkinázového receptoru. Dodnes bylo popsáno více než deset různých mutací. U dospělých pacientů se systémovou formou onemocnění převládá mutace v kodonu 816, kde je asparagin nahrazen valinem (D816V). Tato mutace vede k aktivaci receptoru bez vazby ligandu.

Mastocytosis and Hymenoptera venom allergy.
Curr Opin Allergy and Clin Immunol 2006;6:284–288.
© 2006 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Department of Dermatology and Allergology, Ludwig-Maximilians University, Munich, Germany

Adresa pro korespondenci: Professor Dr Franziska Ruëff, Department of Dermatology and Allergology, Ludwig-Maximilians University, Frauenlobstraße 9-11, 80337 München, Germany
E-mail: Franziska.Rueff@med.uni-muenchen.de

Jeho aktivace pak vede k proliferaci a delšímu přežívání mastocytů. Dalším abnormálním znakem je u mastocytózy exprese určitých adhezivních molekul (CD2, CD25) na povrchu žírných buněk. U normálních mastocytů k jejich expresi nedochází [7,8].

Před několika lety byla představena klasifikace mastocytózy [9], která rozlišuje různé typy kožní formy onemocnění, a kterou později převzala i Světová zdravotnická organizace (WHO). Systémová mastocytóza se může vyskytovat s kožními projevy i bez projevů na kůži, přičemž hlavním kritériem pro stanovení diagnózy je nález multifokálních denzních mastocytárních infiltrátů v kostní dřeni nebo kterémkoli dalším orgánu mimo kůži. Pomocnými kritérii jsou odlišná morfologie extrakutánních mastocytů, mutace protoonkogenu *c-kit* v kodonu 816 v extrakutánním orgánu, exprese CD2 nebo CD25 mastocyty kostní dřene a koncentrace tryptázy v séru vyšší než 20 µg/l.

Zvýšení sérové koncentrace tryptázy je jedním ze čtyř pomocných kritérií pro stanovení diagnózy systémové mastocytózy. Pacient však může trpět systémovou mastocytózou i přesto, že hodnoty sérové koncentrace tryptázy nedosahují 20 µg/l nebo 95. percentilu (11,4 µg/l). Kožní forma mastocytózy nemusí být tudíž spojena se zvýšením sérové koncentrace tryptázy, a na druhé straně může zvýšení sérové koncentrace tryptázy provázet i jiné poruchy, například chronickou urtikarii [10], chronické renální selhání u hemodialyzovaných pacientů [11] nebo hematologické poruchy, které nepostihují linii mastocytů [12]. Měření koncentrace tryptázy v séru je i přes tato omezení přínosným screeningovým vyšetřením [13]. K odhalení kožní formy onemocnění, které se někdy může projevovat i velmi nenápadnými změnami, je dále nutné pečlivé vyšetření kůže pacienta. Při podezření na mastocytózu se přistupuje k dalším testům, které diagnózu potvrdí nebo vyloučí.

Mastocytóza jako rizikový faktor alergie na jed blanokřídlých

Údajů o četnosti alergie na jed blanokřídlých u pacientů s mastocytózou je málo: v jedné studii prodělal jeden z 21 pacientů s mastocytózou (4,8 %) těžkou anafylaktickou reakci na žihadlo [14], v jiné studii mělo 8 ze 40 pacientů se systémovou mastocytózou (20 %) anamnézu těžké anafylaktické reakce, většinou na včelí nebo vosí žihadlo [15*].

Podobně je tomu i s údaji o četnosti mastocytózy u pacientů s alergií na jed blanokřídlých, kterých je rovněž jen málo. Mezi více než 2 000 pacienty s alergií na jed blanokřídlých byla systémová mastocytóza diagnostikována přibližně u 1 % [1].

Od června 1998 do dubna 2004 jsme na naší klinice vyšetřili 1 102 pacientů s anamnézou anafylaktické reakce na žihadlo a u všech těchto pacientů jsme provedli měření koncentrace tryptázy v séru a pečlivě jsme vyšetřili kůži. Při zvýšení bazální sérové koncentrace tryptázy (> 11,4 µg/l; 95. percentil) anebo v případě, že jsme měli podezření na kožní formu mastocytózy, jsme přistoupili

k dalším testům, a to v první řadě ke kožní biopsii a vyšetření kostní dřene. U 106 pacientů jsme zjistili zvýšení koncentrace tryptázy v séru (9,6 %) a u 29 (2,6 %) byla diagnostikována mastocytóza. Z těchto 29 pacientů mělo 21 (72,4 %) kožní formu onemocnění (u osmi z nich nebylo možné provést vyšetření kostní dřene) a osm systémovou mastocytózu (27,6 %).

Je evidentní, že viditelné změny na kůži nenalezneme u všech pacientů s mastocytózou. Jejich záchyt nijak významně neusnadňuje ani měření koncentrace tryptázy v séru, ani stanovení metabolitů histaminu v moči, které se také užívá jako screeningový test [1]. Ačkoli u některých pacientů nacházíme zvýšené koncentrace těchto látek, senzitivita a specifita těchto testů není dokonalá, a tak může mastocytóza uniknout diagnóze. Jaký je její skutečný výskyt u pacientů s alergií na jed blanokřídlých není dosud známo. Incidence mastocytózy v běžné populaci podle všeho dosahuje sedmi nových případů na 1 000 000 osob ročně [16]. Závěry, ke kterým jsme dospěli my i Dubois [1], přesvědčivě ukazují, že mastocytóza se vyskytuje výrazně častěji u pacientů s alergií na jed blanokřídlých než v běžné populaci.

Mastocytóza jako rizikový faktor vážného průběhu reakce na žihadlo

Byla hlášena řada případů velmi těžkých, z části i fatálních anafylaktických reakcí na žihadlo blanokřídlého hmyzu u pacientů s kožní formou mastocytózy [13,17] nebo s indolentní systémovou mastocytózou [1,15*,17–21].

Jedna studie sledovala vztah mezi mastocytózou a závažností proběhlých reakcí na bodnutí u 114 po sobě následujících pacientů s alergií na jed blanokřídlých [3]. U 38 pacientů šlo o celkovou reakci mírného stupně omezenou na kůži, u 39 pacientů o středně těžkou reakci s postižením některých vnitřních orgánů a u 39 se rozvinul hemodynamický šok provázený ztrátou vědomí. Zvýšená bazální koncentrace tryptázy v séru (> 13,5 µg/l; tj. dříve udávaná hodnota 95. percentil) byla zjištěna u 2,5 % pacientů s lehkou, u 5,1 % pacientů se středně těžkou a u 21,6 % pacientů s těžkou reakcí na hmyzí žihadlo. Kožní forma mastocytózy byla diagnostikována u 2,6 % pacientů s lehkou a středně těžkou reakcí na bodnutí (stejná hodnota v obou skupinách), ale již u 29,7 % pacientů, kteří prodělali těžkou reakci [3].

My jsme porovnávali tíži proběhlých reakcí u 55 pacientů s mastocytózou s reakcemi 504 pacientů bez známek mastocytózy (žádné známky kožní mastocytózy, koncentrace tryptázy v séru < 11,4 µg/l): u 81,8 % pacientů s mastocytózou se rozvinul anafylaktický šok nebo reakce, u které hrozil fatální konec, zatímco ve skupině pacientů bez známek mastocytózy se takto těžká reakce rozvinula pouze v 17,3 % případů ($p < 0,001$) [22]. Nelze tedy pochybovat o tom, že pacienti s mastocytózou a alergií na jed blanokřídlých mají vysoké riziko těžkých nebo dokonce fatálních reakcí na bodnutí.

Pseudoalergické reakce na bodnutí u pacientů s mastocytózou?

Existuje několik kasuistik popisujících pacienty se systémovou mastocytózou a s anamnézou těžké reakce na včelí a vosí žihadlo, u kterých však nebyly v séru prokázány specifické IgE [17,19,23] nebo u nichž byly ještě navíc také negativní kožní testy na jed [1,15*,24,25]. U některých pacientů s kožní formou onemocnění se rutinními metodami nepodařilo prokázat senzibilizaci jedem blanokřídlých [24]. Tyto nálezy vedly k vyslovení hypotézy, podle níž pacienti s mastocytózou a celkovými reakcemi na žihadlo netrpí skutečnou alergií na jed, ale jde o pseudoalergickou reakci. Mechanismus, který se uplatňuje při uvolňování mediátorů z hojných žírných buněk, je podle této hypotézy toxický a neuplatňuje se zde IgE.

Pokud by byla tato hypotéza pravdivá, měla by se prakticky u všech pacientů s mastocytózou objevit celková reakce po bodnutí kterýmkoli ze zástupců řádu blanokřídlých. Tato reakce by měla být nejvýraznější u pacientů s nejvyšším počtem žírných buněk při systémové mastocytóze. Existují však pozorování, která svědčí proti této hypotéze. Za prvé, ne u všech pacientů se systémovou mastocytózou se rozvine anafylaktická reakce po žihadle, a u mnoha pacientů s kožní nebo systémovou formou onemocnění a současnou alergií na jed blanokřídlých se rozvine anafylaktická reakce jen po bodnutí určitým rodem blanokřídlých, zatímco žihadlo jiných zástupců tohoto řádu snášejí. Za druhé, průběh onemocnění neodpovídá této pseudoalergické hypotéze, neboť se zjistilo, že pacienti s kožní i systémovou mastocytózou zpočátku navzdory přítomnosti onemocnění žihadlo tolerují, zatímco později se objevuje hypersenzitivita [17,26,27].

A konečně nemůžeme potvrdit nálezy, že výsledky testů jsou u pacientů s mastocytózou a anamnézou reakce na žihadlo negativní: u 52 z našich 59 pacientů (94,6 %) jsme prokázali senzibilizaci jedem rutinními metodami, jako například prick testem, intradermálním testem nebo vyšetřením specifických IgE protilátek [22]. U zbývajících tří pacientů (jeden s kožní a dva se systémovou mastocytózou) byla senzibilizace jedem zřejmě z výsledků testu uvolnění histaminu z bazofilů nebo při testu aktivace bazofilů [22]. Je možné, že údajná nepřítomnost senzibilizace jedem blanokřídlých u pacientů s mastocytózou odráží publikační zkreslení způsobené podhodnocením pozitivních případů.

To, že výsledky rutinních vyšetření neprokáží senzibilizaci, nevyklučuje, že ve skutečnosti pacient senzibilizován je. Tento úkaz není omezen pouze na pacienty s mastocytózou. Senzibilizaci jedem se při rutinních testech docela často nepodaří prokázat u neatopiků [22] a její nepřítomnost bývá spojena s delším časovým odstupem od posledního žihadla [22,28,29]. Dále nepřítomnost senzibilizace u pacienta s alergií na jed blanokřídlých neznamena, že je pacient vyléčen [30]. U pacientů s mastocytózou, u nichž byly výsledky standardních testů negativní, je nutné pro-

vést testy buněčné imunity. U dvou z našich pacientů s mastocytózou se senzibilizace projevila pouze při těchto testech, u obou proběhla specifická imunoterapie a při dalším bodnutí blanokřídlým hmyzem u nich nedošlo k rozvoji anafylaktické reakce. Pacienti s potvrzenou celkovou reakcí na včelí a vosí jed by v našem zařízení byli léčeni specifickou imunoterapií, i kdyby se žádnou metodou nepodařilo prokázat senzibilizaci.

Mastocytóza jako rizikový faktor nežádoucích účinků specifické imunoterapie

Existuje několik kasuistik popisujících pacienty se systémovou mastocytózou, u nichž při specifické imunoterapii opakovaně došlo k těžké anafylaktické reakci, která si vyžádala přerušeni léčby [1,23,31]. Také v malých skupinách pacientů se systémovou mastocytózou došlo u dvou ze čtyř [23], resp. u čtyř ze sedmi [1] pacientů k takovéto reakci na specifickou imunoterapii, což vedlo k předčasnému ukončení terapie. Ve skupině deseti pacientů s kožní nebo indolentní systémovou mastocytózou pacienti hypersenzibilizaci snášeli dobře [24].

Když léčíme pacienty s mastocytózou v našem zařízení, rutinně zvyšujeme dávky podle rychlého čtyřdenního schématu, a to za hospitalizace. V období zvyšování dávek jsme pozorovali celkové reakce u 18,8 % ze 48 pacientů s mastocytózou, zatímco ve skupině 494 pacientů bez známek mastocytózy se taková reakce objevila jen u 9,3 % ($p < 0,05$) [22]. Většinou se i u pacientů s mastocytózou jednalo o reakce mírného stupně, které nevyžadovaly jinou léčbu než podání antihistaminik.

Nežádoucí účinky specifické imunoterapie jsou tedy zřejmě častější u pacientů s mastocytózou než u těch, kteří jí netrpí, ale tento nálezy má jen malou klinickou relevanci. Celkový výskyt nežádoucích účinků u pacientů s mastocytózou odpovídá jejich výskytu u velké skupiny náhodně vybraných pacientů, kteří podstupují specifickou imunoterapii [32]. Pokud se však nežádoucí účinky specifické imunoterapie objeví, může se u jednotlivých pacientů s mastocytózou jednat o velmi vážné reakce, a tedy by zvyšování dávek při specifické imunoterapii mělo probíhat za hospitalizace. Vzhledem k tomu, že je u těchto pacientů zvýšené riziko život ohrožujících reakcí na žihadlo, mělo by se o přerušeni specifické imunoterapie kvůli nežádoucím účinkům uvažovat pouze tehdy, když všechna opatření, která by umožnila v hyposenzibilizaci pokračovat, selhala. Předmětem dalšího zkoumání by mělo být, jaké jsou rizikové faktory pro vznik nežádoucích reakcí (např. typ mastocytózy, jed užívaný k imunoterapii, schéma zvyšování dávek).

Mastocytóza jako rizikový faktor selhání léčby

Existuje také podezření, že mastocytóza je spojena se sníženou účinností specifické imunoterapie. K anafylaktické reakci došlo u šesti ze sedmi pacientů s indolentní systémovou mastocytózou po žihadle [1]. Ke sledování účinn-

nosti specifické imunoterapie rutinně provádíme provokační testy s hmyzem, jehož jed reakci vyvolal, během prvního roku specifické imunoterapie (6–12 měsíců po dosažení udržovací dávky). Při tomto provokačním testu se celková reakce objevila u 21,6 % ze 33 pacientů s mastocytózou na udržovací dávce specifické imunoterapie, která činila ≥ 100 μg jedu, zatímco ve skupině pacientů bez známek mastocytózy se nedostatečná ochrana specifickou imunoterapií projevila jen u 9,3 % ze 468 ($p < 0,05$) [33]. Důležité je, že naprostá většina jedinců, kteří stále reagují při provokačním testu (včetně pacientů s mastocytózou), získá ochranu po zvýšení udržovací dávky (150 nebo 200 μg , event. podle potřeby i vyšší) [31].

Bylo zjištěno, že hyposenzibilizace včelím jedem je méně účinná než specifická imunoterapie vosím jedem [34]. Proto German Society for Allergology and Clinical Immunology u pacientů se současným výskytem alergie na včelí jed a mastocytózy doporučuje provádět intenzivní imunoterapii. Tito pacienti by měli také od zahájení specifické imunoterapie dostávat vyšší udržovací dávku (obvykle 200 μg) [35]. O zvýšení dávky jedu by se mělo uvažovat také u pacientů s alergií na vosí jed ve spojení s dalšími rizikovými faktory (např. intenzivní expozicí hmyzu). Důrazně se doporučuje ověřit účinnost specifické imunoterapie pomocí provokačních testů, a to zvláště u pacientů s mastocytózou, aby byli nalezeni jedinci, kteří nejsou specifickou imunoterapií chráněni [36].

Úmrtí po hmyzím žihadle po přerušení specifické imunoterapie

Několik týmů provádělo diagnostické provokační testy u náhodně vybraných pacientů s alergií na jed blanokřídlých s odstupem jednoho a více let po ukončení specifické imunoterapie. Zatímco některé studie zjistily, že všichni pacienti jsou dosud chráněni [37,38], jiné zaznamenaly celkové reakce po bodnutí u 5 % [39], 10 % [40,41] nebo 17,5 % pacientů [42]. Tyto studie se nezabývaly otázkou, je-li mastocytóza rizikovým faktorem pro znovuobjevení hypersenzitivity na žihadlo.

Oude Elberink a spol. [18] uvedli, že dvě jejich pacientky se systémovou mastocytózou a alergií na jed blanokřídlých zemřely v důsledku alergické reakce po novém pobodání sršněm několik let po přerušení specifické imunoterapie. Jedna z nich byla léčena specifickou imunoterapií pět let a u druhé z nich byla specifická imunoterapie přerušena po dvou a půl letech z důvodu nežádoucích účinků.

Reimers a Müller [21] uvedli ve zprávě o muži, který byl úspěšně léčen specifickou imunoterapií včelím jedem: „bodnutí včelou, ke kterému došlo během specifické imunoterapie a po ní, pacient dobře snášel. Patnáct let po ukončení specifické imunoterapie nyní padesátiletý pacient zemřel v důsledku reakce na bodnutí sršněm. Pitva odhalila systémovou mastocytózu.“ Autoři nadnesli otázku, zda by v případě, že léčíme pacienta s mastocytózou

a alergií na jed blanokřídlých, neměla být prováděna specifická imunoterapie včelím jedem i jedem sršňovitých. Takový přístup se jeví vhodnější, i pokud byla dříve prokázána senzibilizace pouze jedním typem jedu.

Odhaduje se, že asi u 10 % pacientů léčených specifickou imunoterapií pro alergii na jed blanokřídlých se znovu objeví přecitlivělost na jed dva roky po ukončení specifické imunoterapie [43]. Není záruka, že po ukončení specifické imunoterapie bude ochrana u všech pacientů doživotní. Neví se, zda je riziko relapsu vyšší u pacientů s mastocytózou než u ostatních, ale vzhledem k tomu, že je u nich obzvlášť vysoké riziko těžkých reakcí na bodnutí hmyzem, doporučuje se u pacientů s mastocytózou a alergií na jed blanokřídlých pokračovat se specifickou imunoterapií po zbytek života [35].

Závěr

Vzhledem k tomu, že je mastocytóza vzácné onemocnění, nebyly k dispozici žádné systematické studie, které by se zabývaly současným výskytem mastocytózy a alergie na jed blanokřídlých u velkého počtu postižených pacientů. Řadou aspektů diagnostiky a léčby alergie na jed blanokřídlých je ještě třeba se podrobněji zabývat u pacientů, kteří současně trpí mastocytózou. Informace, které jsou k dispozici, svědčí o tom, že existuje několik mechanismů, proč mastocytóza v souvislosti s alergií na jed blanokřídlých může představovat rizikový faktor: zvýšené riziko vzniku alergie na jed blanokřídlých, těžké nebo život ohrožující reakce na bodnutí a selhání léčby. Většina pacientů s mastocytózou snáší hyposenzibilizační léčbu bez významných nežádoucích účinků a léčba je také účinná. I pacienti, kteří navzdory předchozí terapii reagují při provokačním testu, mohou získat prakticky úplnou ochranu zvýšením dávky jedu, která se při specifické imunoterapii používá. U mastocytózy důrazně doporučujeme hodnotit terapeutickou účinnost specifické imunoterapie pomocí provokačního testu. Jenom tak bude možné identifikovat ty pacienty, u nichž je nutné k dosažení úspěchu specifické imunoterapie vyšších dávek alergenu.

Odkazy a doporučená literatura

Práce zvláštního významu, publikované v období časově blízkém naší zprávě, byly zvýrazněny:

- = důležitý význam
- 1. Dubois AE. Mastocytosis and Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:291–295.
- 2. Schwartz LB, Bradford TR, Rouse C, et al. Development of a new, more sensitive immunoassay for human tryptase: use in systemic anaphylaxis. *J Clin Immunol* 1994;14:190–204.
- 3. Ludolph-Hauser D, Ruëff F, Fries C, et al. Constitutionally raised serum concentrations of mast-cell tryptase and severe anaphylactic reactions to Hymenoptera stings. *Lancet* 2001;357:361–362.
- 4. Haeberli G, Bronnimann M, Hunziker T, Müller U. Elevated basal serum tryptase and hymenoptera venom allergy: relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1216–1220.
- 5. Galli SJ, Kalesnikoff J, Grimbaldeston MA, et al. Mast cells as 'tunable' effector and immunoregulatory cells: recent advances. *Annu Rev Immunol* 2005;23:749–786.
- 6. Maurer M, Metz M. The status quo and quo vadis of mast cells. *Exp Dermatol* 2005;14:923–929.
- 7. Pardanani A, Kimlinger TK, Reeder TL, et al. Differential expression of CD2 on neoplastic mast cells in patients with systemic mast cell disease with

- and without an associated clonal haematological disorder. *Br J Haematol* 2003;120:691–694.
8. Sotlar K, Horny HP, Simonitsch I, et al. CD25 indicates the neoplastic phenotype of mast cells: a novel immunohistochemical marker for the diagnosis of systemic mastocytosis (SM) in routinely processed bone marrow biopsy specimens. *Am J Surg Pathol* 2004;28:1319–1325.
 9. Valent P, Horny HP, Escribano L, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res* 2001;25:603–625.
 10. Hidvegi B, Nagy E, Szabo T, et al. Correlation between T-cell and mast cell activity in patients with chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;132:177–182.
 11. Dugas-Breit S, Schopf P, Dugas M, et al. Baseline serum levels of mast cell tryptase are raised in hemodialysis patients and associated with severity of pruritus. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005;3:343–347.
 12. Sperr WR, Stehberger B, Wimazal F, et al. Serum tryptase measurements in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma* 2002;43:1097–1105.
 13. Biedermann T, Ruěff F, Sander CA, Przybilla B. Mastocytosis associated with severe wasp sting anaphylaxis detected by elevated serum mast cell tryptase levels. *Br J Dermatol* 1999;141:1110–1112.
 14. Horan RF, Austen KF. Systemic mastocytosis: retrospective review of a decade's clinical experience at the Brigham and Women's Hospital. *J Incest Dermatol* 1991;96:5S–13S.
 15. Florian S, Krauth MT, Simonitsch-Klupp I, et al. Indolent systemic mastocytosis with elevated serum tryptase, absence of skin lesions, and recurrent severe anaphylactoid episodes. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;136:273–280.
 16. Rosbotham JL, Malik NM, Syrris P, et al. Carter ND: lack of c-kit mutation in familial urticaria pigmentosa. *Br J Dermatol* 1999;140:849–852.
 17. Müller UR, Horat W, Wüthrich B, et al. Anaphylaxis after Hymenoptera sting in three patients with urticaria pigmentosa. *J Allergy Clin Immunol* 1983;72:685–689.
 18. Oude Elberink JNG, de Monchy JGR, Kors JW, et al. Fatal anaphylaxis after a yellow jacket sting, despite venom immunotherapy, in two patients with mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:153–154.
 19. Bucher B, Simic P, Furrer J, Wüthrich B. Mastocytosis: an important differential diagnosis in anaphylactoid reaction to Hymenoptera sting. A case report and overview of clinical aspects, diagnosis and current therapy of mastocytosis. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2000;89:411–418.
 20. Pumphrey RS, Roberts IS. Postmortem findings after fatal anaphylactic reactions. *J Clin Pathol* 2000;53:273–276.
 21. Reimers A, Müller U. Fatal outcome of a *Vespula* sting in a patient with mastocytosis after specific immunotherapy with honey bee venom. *Allergy Clin Immunol Int J WAO Org* 2005;17(SUPPL 1):69–70.
 22. Ruěff F, Dugas-Breit S, Bauer C, et al. Diagnosis and treatment of Hymenoptera venom allergy in mastocytosis. [in German]. *Allergo J* 2005;14:514–515.
 23. Kors JW, Van Doormaal JJ, De Monchy JGR. Anaphylactoid shock following Hymenoptera sting as a presenting symptom of systemic mastocytosis. *J Internal Med* 1993;233:255–258.
 24. Fricker M, Helbling A, Schwartz L, Müller U. Hymenoptera sting anaphylaxis and urticaria pigmentosa: clinical findings and results of venom immunotherapy in ten patients. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:11–15.
 25. Kränke B, Sturm G, Aberer W. Negative venom skin test results and mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:180–181.
 26. Price LA, Safko M. Bee venom allergy in a patient with urticaria pigmentosa. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:407–409.
 27. Engler RJM, Davis WS. Rush Hymenoptera venom immunotherapy: successful treatment in a patient with systemic mast cell disease. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:556–559.
 28. Goldberg A, Confino-Cohen R. Timing of venom skin tests and IgE determinations after insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:182–184.
 29. Rieger-Ziegler V, Rieger E, Kränke B, Aberer W. Hymenoptera venom allergy: time course of specific IgE concentrations during the first weeks after a sting. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;120:166–168.
 30. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Norman PS, et al. Insect sting allergy with negative venom skin test responses. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:897–901.
 31. Ruěff F, Wenderoth A, Przybilla B. Patients still reacting to a sting challenge while receiving Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:1027–1032.
 32. Mosbech H, Müller U. Side-effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2000;55:1005–1010.
 33. Ruěff F, Bauer C, Albert K, Przybilla B. Mastocytosis is a stronger risk factor for treatment failure of Hymenoptera venom immunotherapy than elevated baseline serum tryptase. *Allergy Clin Immunol Int J WAO Org* 2005;17 (Suppl 1):69.
 34. Müller U, Helbling A, Berchtold E. Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:529–535.
 35. Przybilla B, Müller U, Jarisch R, Ruěff F. Elevated baseline serum tryptase concentration or mastocytosis as risk factor for Hymenoptera venom allergy. Guidelines of the German Association of Allergology and Clinical Immunology. [in German]. *Allergo J* 2004;3:440–442.
 36. Ruěff F, Przybilla B, Müller U, Mosbech H. The sting challenge test in Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 1996;51:216–225.
 37. Golden DBK, Addison BI, Gadde J, et al. Prospective observations on stopping prolonged venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:162–167.
 38. Haugaard L, Nørregaard OFH, Dahl R. In-hospital sting challenge in insect venom-allergic patients after stopping venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:699–702.
 39. Keating MU, Kagey-Sobotka A, Hamilton RG, Yunginger JW. Clinical and immunologic follow-up of patients who stop venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:339–348.
 40. Golden DBK, Kwitrovich KA, Kagey-Sobotka A, et al. Discontinuing venom immunotherapy: outcome after five years. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:579–658.
 41. Van Halteren HK, van der Linden P-WG, Burgers JA, Bartelink AKM. Discontinuation of yellow jacket venom immunotherapy: follow-up of 75 patients by means of deliberate sting challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:767–770.
 42. U, Berchtold E, Helbling A. Honeybee venom allergy: results of a sting challenge 1 year after stopping successful venom immunotherapy in 86 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:702–709.
 43. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:385–390.

Alergie na bodnutí hmyzem u dětí

David B. K. Golden

Význam přehledu

Alergie na bodnutí hmyzem mají u dětí některé specifické aspekty. Tento přehled přináší a aktualizuje dostupné publikované údaje s přímým vztahem k uvedenému tématu.

Aktuální výsledky

Alergie na bodnutí hmyzem mají u dětí jiný průběh než u dospělých. Děti bývají častěji postiženy alergií na bodnutí včelou. K závažným systémovým reakcím u nich dochází méně často než u dospělých, ovšem riziko jejich opětovného výskytu může přetrvávat po řadu desetiletí. Systémové reakce se u více než 60 % dětí (ale jen 15 % dospělých) omezují na mírné „kožní“ projevy. Stav dětí s mírnými systémovými reakcemi se zhoršuje jen zřídka. U dětí se středně závažnými až závažnými systémovými reakcemi přetrvávala i po 20 letech 30% pravděpodobnost, že k podobné reakci dojde znovu. Děti v důsledku imunoterapie hmyzím jedem vyvíjejí větší dlouhodobou imunologickou toleranci než dospělí. Imunoterapie hmyzím jedem trvající 3–5 let dětem zajistila imunitu i o 10–20 let později.

Souhrn

Testování a léčba dětí s alergií na bodnutí hmyzem probíhá v podstatě stejně jako u dospělých. Děti s mírnými systémovými reakcemi žádné testování ani imunoterapii nevyžadují. Děti se středně závažnými až závažnými systémovými reakcemi by měly podstoupit imunoterapii hmyzím jedem, která zajišťuje ochranu po velmi dlouhou dobu.

Klíčová slova

anafylaxe, děti, blanokřídílí (Hymenoptera), bodnutí hmyzem, pediatrický, specifická imunoterapie (hmyzím jedem)

Úvod

Hmyzí bodnutí mohou u dětí stejně jako u dospělých vyvolávat lokální i systémové alergické reakce. Velké lokální reakce vznikají v důsledku alergického zánětu pozdní fáze zprostředkovaného protilátkami IgE, rozvíjejí se během 24–48 hodin, dosahují velikosti často přesahující 12,5 cm a mizí během 5–10 dnů. Systémové reakce mohou zahrnovat jakékoli subjektivní a objektivní příznaky anafylaxe. Byly popsány i jiné, neobvyklé typy reakcí, nezávislé na protilátkách IgE. Diagnostika a léčba alergie na bodnutí hmyzem byla podrobně probrána v jiných pracích [1*,2,3*,4**,5]. Cílem tohoto přehledu je shrnutí a aktualizace publikovaných údajů, které se specificky týkají dětí.

Epidemiologie a přirozený průběh

Alergie na bodnutí hmyzem může vzniknout v libovolném věku, často poté, co byl pacient v minulosti opakovaně tímž hmyzem bodnut bez zvláštních následků. Běžněji však k jejímu rozvoji dochází při časté expozici. Na rozdíl od alergií obecně postihuje alergie na bodnutí hmyzem častěji chlapce než dívky (stejně jako u dospělých) [6–8]. Ačkoli ve vzácných případech je jasně patrný jeho familiární výskyt, toto onemocnění u osob s rodinnou anamnézou reakcí na hmyzí bodnutí nevzniká se statisticky větší pravděpodobností a vykazuje pouze slabou korelaci s výskytem ostatních alergických projevů [9].

Dvě starší studie byly věnovány popisu zdravotních záznamů skupiny skautů navštěvujících letní tábor, z nichž 0,8 % mělo v anamnéze alergické reakce na bodnutí hmyzem [10,11]. Podle jiné studie byla anamnéza systémové reakce na bodnutí zjištěna pouze u 0,34 % z 1 175 dětí školního věku [7]. V náhodně vybraném vzorku dospělých uváděla 3 % z nich výskyt systémových alergických reakcí [9]. Četnost velkých lokálních reakcí je nejasná a u dospělých se odhaduje na 10 %. V USA dojde každoročně v důsledku bodnutí hmyzem alespoň k 50 úmrtím a předpokládá se, že stejná příčina u řady dalších úmrtí zůstává nerozpoznána [12–14]. Většina takto zemřelých osob byla ve věku nad 45 let, ovšem podobné případy byly zaznamenány i u dětí, přičemž smrt zpravidla nastala v důsledku obstrukce dýchacích cest [12,13,15].

Několik studií bylo věnováno prevalenci pozitivních odpovědí při kožních testech s hmyzím jedem nebo při radioalergosorpčním testu v pediatrické populaci. Novembre a spol. [7] uvádějí, že pozitivní kožní testy s hmyzím jedem zaznamenali jen u 3,7 % z 1 175 dětí, ovšem tito autoři prováděli pouze vpichy s koncentrací 100 µg/ml, nikoli intradermální testy nebo radioalergosorpční testy. U dospělých je alergická senzitivizace vůči hmyzímu jedu běžná:

Insect allergy in children.

Curr Opin Allergy Clin Immunol 2006;6:289–293.

© 2006 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Department of Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, USA

Adresa pro korespondenci: David B.K. Golden, MD, 5501 Hopkins Bayview Circle, Baltimore, MD 21224;
E-mail: dgolden1@jhmi.edu

přes 30 % dospělých po bodnutí v předchozích třech měsících vykazuje v kožním testu či radioalergosorpčním testu přítomnost protilátek IgE specifických pro daný jed a pozitivita testu je zjišťována u více než 20 % všech dospělých [9]. Tato asymptomatická senzitivace bývá často jen přechodná, neboť ve 30–50 % případů během tří až pěti let mizí, ovšem je spojena se 17% četností systémových reakcí na příští bodnutí [16]. Podobné nálezy týkající se radioalergosorpčního testu byly popsány u venkovské populace zahrnující 277 osob, mezi nimiž bylo 45 dětí [17].

Přirozený průběh alergie na bodnutí hmyzem u dětí byl od počátku předmětem zvláštního zájmu, neboť bylo empiricky zjištěno, že děti vykazují mnohem vyšší četnost izolovaných kožních reakcí a nižší četnost cévních příznaků a výskytu anafylaktického šoku než dospělí [8,18]. Ve skupině 235 dětí vyšetřovaných z důvodu alergie na bodnutí hmyzem se ve 123 případech vyvinula kožní systémová reakce (52 % všech, resp. 68 % dětí s anamnézou systémové reakce), u 59 dětí šlo o těžší systémové reakce (25 % všech, resp. 32 % dětí s anamnézou systémové reakce) a u 53 (23 %) o velké lokální reakce. V rámci projektu Hymenoptera Venom Study (registr American Academy of Allergy Asthma and Immunology zahrnující téměř 3 000 případů, z nichž 32 % představovali pacienti mladší než 17 let) mělo 44 % dětí anamnézu mírné, 44 % středně závažné a 12 % závažné reakce. Pokud jde o dospělé ve věku 17–39 let, mírnou reakci vykazovalo 31 %, středně závažnou 41 % a závažnou 26 % z nich; mezi dospělými staršími než 39 let byla mírná reakce zjištěna u 29 %, středně závažná u 33 % a závažná u 38 % [6].

Šedesát procent neléčených dospělých s anamnézou anafylaxe po bodnutí hmyzem a s pozitivním kožním testem na příslušný jed vyvinulo další, v některých případech život ohrožující systémovou reakci [19]. S ohledem na možnost fatální reakce v budoucnu je dospělým při anamnéze kožní systémové reakce doporučována specifická imunoterapie. U většiny dětských případů kožní systémové reakce je prognóza nejistá, což vedlo k dlouhodobému sledování těchto dětí s cílem popsat přirozený průběh jejich onemocnění. Ze vstupního sledování po dobu čtyř let vyplynulo, že neléčené děti s anamnézou kožních systémových reakcí v 9 % ze 196 případů bodnutí hmyzem v přírodě (field stings) (18 % pacientů) vyvinuly další systémovou reakci, z nichž žádná nedosahovala závažnosti reakce předchozí (šlo pouze o kopřivku) [20]. Schuberth a spol. [21] popsali dlouhodobější sledování rozšířené kohorty 268 případů trvajících až devět let, během něhož bylo u 180 dětí zaznamenáno 491 bodnutí v přírodě. Po 65 % bodnutí nedošlo k žádné abnormální reakci, po 25 % se vyvinula velká lokální reakce, na 9 % bodnutí navazovala kožní systémová reakce (kopřivka) a dvě bodnutí vedla k rozvoji středně závažné reakce systémové (0,4 %). Mezi uvedenými 180 pacienty jich pět (2,8 %) vyvinulo systémové reakce, které svou závažností tu předchozí předčily: u tří (1,7 %) šlo o těžší kožní systémové reakce a u dvou (1,1 %)

o středně závažnou reakci s respiračními příznaky. Zjištěné riziko tedy bylo dramaticky nižší než ohrožení dospělých popsané Huntem a spol. [19], což vedlo k doporučení, podle něhož není třeba děti s anamnézou kožní systémové reakce na bodnutí hmyzem léčit (a dokonce ani testovat) [2,3^{**},4^{**},22,23]. Podle pozdější studie zahrnující 113 dětí, z nichž většina měla velké lokální a kožní systémové reakce, dochází k systémové reakci na další bodnutí ve 13 % případů [24]. Druhé bodnutí v odstupu 2–6 týdnů vedlo k systémovým reakcím u 17 % dětí. Přirozený průběh velkých lokálních reakcí byl studován u malého počtu pacientů, přičemž četnost systémových reakcí je shodně uváděna v rozmezí 4–7 % [25–27].

Údaje získané v těchto studiích přinesly nový pohled na otázku, proč se celotělové extrakty (whole body extracts) zdály být klinicky účinné, ačkoli ve skutečnosti nefungují o nic lépe než placebo. Mnozí z pacientů, kteří byli zmiňováni ve zprávách souvisejících s celotělovým extraktem, byly děti nebo osoby s velkými lokálními reakcemi, přičemž obě tyto skupiny mají podle dnešních poznatků jen 5–10% pravděpodobnost vzniku systémové reakce na bodnutí hmyzem. Nemocní, u nichž se předpokládá příznivý účinek léčby celotělovým extraktem, tedy jednoduše prospívali díky přirozenému průběhu onemocnění a nepřesné diagnostice týkající se celotělového extraktu [28].

Problematika u dětí, u nichž došlo k závažnější systémové reakci, není oproti dospělým prozkoumána. Reisman [29] zveřejnil práci o přirozeném průběhu onemocnění u 220 pacientů. U dětí ve věku ≤ 16 let jich prodělalo systémovou reakci 112, přičemž další bodnutí vedla k systémové reakci u 40 % z nich, zatímco dospělí takto reagovali v 73 % případů. V rámci celého souboru (zahrnujícího všechny věkové skupiny) nebyl zaznamenán pokles výskytu reakcí ani při sledování delším než 10 let, ovšem jednotliví pacienti vykazovali značnou proměnlivost výskytu systémových reakcí na různá bodnutí. Setticone a Chafee [30] sledovali 119 pacientů, z nichž polovina byla mladších než 12 let, přičemž systémové reakce alespoň stejné závažnosti jako reakce v anamnéze zaznamenali po 55 % bodnutí hmyzem v přírodě a s reakcemi mírnějšími, než byla původní, se setkali v 5 % případů (celková četnost reakcí dosahovala hodnoty 60 %). Nejsou k dispozici jasné údaje o tom, zda jednotlivé věkové skupiny dětí, zejména děti mladší než pět let, vykazují specifickou reaktivitu. Publikované studie se zabývají převážně dětmi ve věkovém rozmezí 5–15 let, jejich průměrný věk bývá devět let.

Ačkoli pravděpodobnost reakce na bodnutí hmyzem u „vysoce rizikových“ pacientů během tří až pěti let klesá z původních přibližně 50 % na 35 % a po 10–15 letech možná na 20 %, její riziko může přetrvávat po desítky let i v případě, kdy v mezidobí k žádnému bodnutí nedojde [29,31]. Jedna ze studií dokonce nezaznamenala ani očekávaný pokles rizika v čase [29]. Pro děti sice platí stejné principy, ovšem skutečné nebezpečí reakce z dlouhodo-

bého hlediska u nich příliš probádáno není. Sami jsme nedávno zveřejnili přehled shrnující výsledky 10–20 let trvajícího sledování 1 033 dětí, které byly v letech 1978 až 1985 v našem centru vyšetřeny kvůli alergii na bodnutí hmyzem [25]. Tito pacienti měli v anamnéze velké lokální, mírné kožní systémové a anafylaktické systémové reakce na hmyzí bodnutí; někteří prodělali kúru specifickou imunoterapií, zatímco jiní byli ponecháni bez léčby. Podařilo se nám navázat kontakt s 50 % z nich a zjistili jsme, že ve sledovaném období let 1987–1999 bylo bodnuto hmyzem přes 40 % oslovených. Naše údaje potvrzují, že osoby s velkými lokálními reakcemi mají při dalším bodnutí 5–10% pravděpodobnost systémové reakce (v naší studii šlo o 7 %). Výsledné stavy dětí s kožními systémovými reakcemi byly podobné jako ty, které u části zmíněné populace během prvních čtyř a devíti let sledování popsali naši kolegové – v prvním případě Valentine, ve druhém Schubert. Podle našeho pozorování došlo k systémové reakci u 13 % těchto dětí, pokud byly bodnuty hmyzem s odstupem 10–20 let po své původní reakci. Ve srovnání s předchozími zprávami jsme zaznamenali o něco větší podíl dětí s progresí do „středně závažné“ reakce, zahrnující kromě subjektivních a objektivních kožních příznaků i mírné příznaky respirační. Po korekci na selekční a publikační zkreslení odhadujeme, že pravděpodobnost horší systémové reakce při následných bodnutích hmyzem dosahuje u těchto dětí hodnoty kolem 3 %. Za zmínku stojí, že ani jediné z 352 dětí v naší kohortě, které prodělaly mírné systémové reakce, nevyvinulo při dalším bodnutí závažnou reakci. Naše výsledky jsou ve shodě s klinickým doporučením, podle něhož děti s uvedenou anamnézou nevyžadují specifickou imunoterapii.

Naše studie zahrnovala i děti s anamnézou středně závažných až závažných systémových reakcí na bodnutí hmyzem. Většina z nich (71 %) prošla kúrou specifické imunoterapie, takže o dlouhodobých výsledných stavech neléčených pacientů nemáme dostatek údajů. Je ovšem známo, že četnost systémových reakcí na bodnutí hmyzem 10–20 let po původní reakci je u neléčených pacientů s anamnézou středně závažných až závažných reakcí významně vyšší (32 %) než u léčených pacientů s toutéž anamnézou (5 %), i oproti neléčeným dětem s anamnézou kožní systémové reakce (13 %). Mnohé z reakcí zaznamenaných ve sledovaném období u dětí s anamnézou anafylaxe byly navíc závažné. Tyto výsledky představují první doklad o tom, že ačkoli většina dětí ze své alergie na bodnutí hmyzem „vyroste“, je řada z nich vystavena nebezpečí život ohrožujících reakcí i po 10–20 letech. Máme tedy před sebou jasný důvod, proč těmto dětem doporučovat specifickou imunoterapii.

Diagnostika

U dětí je standardní metodika testování stejná jako u dospělých a její výsledky, pokud jde o míru a počet zjišťovaných citlivostí, bývají rovněž podobné. V případě dospě-

lých bylo jasně prokázáno, že u překvapivého množství osob s jasnou anamnézou systémové reakce na hmyzí bodnutí jsou kožní testy s hmyzím jedem negativní, ačkoli některé z těchto osob vyvinou systémovou reakci i po dalším bodnutí (téměř u všech je radioalergosorpční test s hmyzím jedem pozitivní) [32]. Není jasné, do jaké míry se tato situace může vyskytovat u dětí. Schubert a spol. zjistili 87% pozitivitu kožních testů u 235 dětí vyšetřovaných pro alergii na hmyzí bodnutí [8], ovšem v jiné studii [33] byla pozitivita kožních testů zjištěna pouze u 76 % z téměř 3 000 pacientů (třetině z nich bylo méně než 17 let) s anamnézou systémové reakce na bodnutí hmyzem. Senzitivita kožních testů nevykazuje spolehlivou korelaci s klinickou reakcí na bodnutí hmyzem u dospělých ani u dětí [8,34]. Nejsilnější reaktivita v kožních testech se často vyskytuje u pacientů, kteří prodělali pouze velké lokální reakce a mají velmi nízké riziko anafylaxe, zatímco u jiných pacientů s anamnézou závažné anafylaxe může být pozitivita kožních testů nepřesvědčivá. Schubert a spol. [8] rovněž prokázali, že citlivost vůči včelímu jedu bývá častěji prokazována u dětí než u dospělých vyšetřovaných v tomtéž centru.

Stejně jako u dospělých platí, že z hlediska optimální diagnostické senzitivity je technika kožních testů upřednostňována před radioalergosorpčními testy. S pozitivními výsledky radioalergosorpčních testů se setkáváme asi u 10 % pacientů trpících alergií na bodnutí hmyzem, jejichž kožní testy s hmyzím jedem byly negativní. Uvedené testy se tedy vzájemně doplňují a u některých pacientů jsou ke stanovení diagnózy nezbytné oba. V jedné studii nebyla zjištěna žádná korelace mezi koncentrací protilátke IgE proti hmyzímu jedu a výsledkem kožního testu s tímto jedem [8]. Průměrná koncentrace IgE protilátke proti hmyzímu jedu před zahájením specifické imunoterapie byla u dětí vyšší (31 ng/ml) než u dospělých (10 ng/ml) [35].

Diagnostika alergií na pokousání mravenci je omezena nedostupností jedů pro účely testování a léčby, přičemž k dispozici jsou pouze celotělové extrakty. U dětí byl mravenčí jed v diagnostice zřetelně přínosnější, neboť četnost falešně negativních výsledků při použití celotělového extraktu dosahovala 26 % [36]. Některé laboratoře provádějí radioalergosorpční test s mravenčím jedem.

Specifická imunoterapie

Specifickou imunoterapii lze v rámci prevence systémových reakcí na bodnutí hmyzem doporučit všem jedincům, kteří již v minulosti systémovou reakci na bodnutí hmyzem prodělali a mají pozitivní kožní testy s hmyzím jedem. Relativní potřeba léčby závisí na tíži předchozí reakce. Bylo sice prokázáno, že specifická imunoterapie je přínosná i u dětí, ovšem ověřované studie zabývající se uplatněním specifické imunoterapie v léčbě dětí nejsou k dispozici [37]. Schubert a Valentine a spol. [18,20] potvrdili účinnost specifické imunoterapie u dětí s mírnými (kožními) systémovými reakcemi. Reisman a spol. [38] srovnávali reakce

na bodnutí hmyzem v přírodě u pacientů, kteří specifickou imunoterapii prodělali, a u těch, kteří touto léčbou neprošli. Mezi 127 neléčenými pacienty v daném souboru bylo 34 dětí ve věku do 16 let. Ze 48 léčených pacientů (počet dětí zde není uveden), jež byli bodnuti hmyzem, byla systémová reakce zaznamenána u dvou dospělých. Z 15 neléčených dětí jich po bodnutí hmyzem systémovou reakci vyvinulo šest (40 %).

Léčba dětí má některá specifika, týkající se především indikací. Prvním z nich je již zmíněné doporučení, podle něhož děti s anamnézou pouhých kožních systémových reakcí specifickou imunoterapii nevyžadují. Někteří z této skutečnosti usuzovali, že ze své alergie pravděpodobně vyrostou i děti s anamnézou závažnějších reakcí, což ovšem naše údaje zpochybňují [25]. Doporučovaný léčebný režim je u dětí stejný a přinejmenším stejně bezpečný jako u dospělých [2,4**,39,40]. Za bezpečné jsou u dětí považovány i urychlené režimy vstupní specifické imunoterapie [41]. Jako udržovací dávka se doporučuje 100 mg každého hmyzího jedu. Nižší dávky (50 mg) u dospělých často zajišťují ochranu jen nedokonale, takže u 15–20 % pacientů dojde k dalším systémovým reakcím na bodnutí hmyzem. Průměrná protilátková odpověď ve smyslu tvorby IgG specifických pro hmyzí jed je u dětí výraznější než u dospělých, ovšem klinická účinnost nižších dávek u nich nebyla testována [35,42]. Nejsou známy konkrétní údaje o bezpečnosti a účinnosti specifické imunoterapie u dětí do pěti let, nicméně některé děti byly úspěšně léčeny již ve věku dvou až tří let.

Imunoterapie je často indikována v případě dětí alergických na pokousání mravenci, neboť expozice dětí v endemických oblastech je velmi vysoká a může docházet k anafylaktickým reakcím [5]. Přirozený průběh alergie na pokousání mravenci není u dětí příliš prostudován a účinnost dostupných celotělových extraktů podporují neověřované studie týkající se dospělých [43,44].

Udržovací imunoterapie probíhá většinou v intervalech čtyř týdnů po dobu nejméně jednoho roku, a poté v ní lze zpravidla pokračovat několik let s intervaly prodlužovanými na 6–8 týdnů. Bylo doporučováno pravidelné opakování kožních testů či radioalergosorpčních testů každé dva až tři roky s cílem zachytit významný pokles koncentrace IgE protilátek specifických pro hmyzí jed, ovšem nízká četnost negativních výsledků smysl tohoto opakovaného testování zejména u dětí zpochybňuje. V prvních měsících léčby koncentrace specifických IgE protilátek pro hmyzí jed narůstají, po 12 měsících se vracejí na vstupní úroveň, a poté při udržovací léčbě pozvolna klesají (což platí i po ukončení terapie nebo po bodnutí hmyzem). Výsledky kožních testů se v prvních třech až pěti letech zpravidla nemění, ovšem po čtyřech až sedmi letech jejich pozitivita významně ustupuje. [39,45–47].

Doporučovaná délka specifické imunoterapie je tři až pět let [2,4**]. U některých dospělých je ji třeba prodloužit vzhledem k závažným rizikovým faktorům, mezi něž

patří bezprostřední ohrožení života při předchozí reakci, systémová reakce během specifické imunoterapie (na injekci nebo na bodnutí) a alergie na včelí jed [31,48,49]. Nutnost počítat s těmito riziky u dětí nebyla potvrzena, ovšem k podobným případům je třeba obecně přistupovat s opatrností. Výsledné klinické a imunologické stavy dosahované léčbou trvající alespoň pět let byly u dospělých lepší než po léčbě trvající tři roky [49,50]. Četnost relapsů po ukončení specifické imunoterapie se u dětí pohybuje v rozmezí 5–10 %, přičemž většina reakcí je mírná [21,46,51,52]. Ve své dlouhodobé studii zabývající se výslednými stavy dětí s alergiemi na bodnutí hmyzem jsme u pacientů léčených tři až pět let (v průměru tři a půl roku) po 10–20 letech zaznamenali velmi nízkou četnost relapsů, což je výsledek významně lepší než u dospělé populace [25].

Závěr

U dětí mají alergické reakce na bodnutí hmyzem jiný charakter než u dospělých. Děti jsou častěji alergické na včelí jed. Závažné systémové reakce jsou u nich vzácnější než u dospělých, ovšem nebezpečí jejich recidivy může přetrvávat po desítky let. Děti s kožními systémovými reakcemi mají příznivou prognózu a nevyžadují specifickou imunoterapii. Děti se středně závažnými nebo závažnými systémovými reakcemi by měly být léčeny pomocí specifické imunoterapie ve stejných dávkách a stejném režimu jako dospělí, ovšem u velmi malých dětí (ve věku 3–6 let) by bylo nejspíše na místě zvážit redukci dávek. Dlouhodobá imunologická tolerance navozená díky specifické imunoterapii je u dětí větší než u dospělých.

Odkazy a doporučená literatura

Práce zvláštního významu, publikované v období časově blízkém naší zprávě, byly zvýrazněny:

- = zajímavý
 - = mimořádně zajímavý
1. Golden DBK. Insect sting allergy and venom immunotherapy: A model and a mystery. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:439–447.
 - Jde o přehled historie výzkumu alergií na hmyzí bodnutí (hmyzem) v posledních 50 letech, popisující jeho úskalí i poučení z nich vyvozená.
 2. Moffitt JE, Golden DBK, Reisman RE, et al. Stinging insect hypersensitivity: A practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:869–886.
 3. Bilo BM, Rueff F, Mosbech H, et al. EAACI. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005;60:1339–1349.
 - Toto je zveřejněný a aktuální přehled poznatků, na nichž je založena současná klinická praxe, s dobře zpracovanými odkazy.
 4. Bonifazi F, Jutel M, Bilo BM, et al. EAACI. Prevention and treatment of Hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy* 2005;60:1459–1470.
 - Toto je zveřejněný a aktuální přehled poznatků, na nichž je založena současná klinická praxe, s dobře zpracovanými odkazy.
 5. Freeman TM. Clinical practice Hypersensitivity to Hymenoptera stings. *N Engl J Med* 2004;351:1978–1984.
 6. Lockey RF, Turkeltaub PC, Baird-Warren IA, et al. The Hymenoptera venom study. I. 1979–1982: demographic and history-sting data. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:370–381.
 7. Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, et al. Epidemiology of insect venom sensitivity in children and its correlation to clinical and atopic features. *Clin Exp Allergy* 1998;28:834–838.
 8. Schuberth KC, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, et al. An epidemiologic study of insect allergy in children. I. Characteristics of the disease. *J Pediatr* 1982;100:546–551.
 9. Golden DBK, Marsh DG, Kagey-Sobotka A, et al. Epidemiology of insect venom sensitivity. *JAMA* 1989;262:240–244.
 10. Settignano GA, Boyd GR. Prevalence of bee sting allergy in 4991 Boy Scouts. *Acta Allergol* 1970;25:286–291.

11. Settipane GA, Newstead GJ, Boyd GK. Frequency of Hymenoptera allergy in an atopic and normal population. *J Allergy* 1972;50:146–150.
12. Barnard JH. Studies of 400 Hymenoptera sting deaths in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 1973;52:259–264.
13. Hoffman DR. Fatal reactions to Hymenoptera stings. *Allergy Asthma Proc* 2003;24:123–127.
14. Schwartz HJ, Sutherland C, Gauerke B, et al. Venom-specific IgE antibodies in postmortem sera from victims of sudden unexpected death. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:189.
15. Parrish HM. Analysis of 460 fatalities from venomous animals in the United States. *Am J Med Sci* 1963;35:129–141.
16. Golden DBK, Marsh DG, Freidhoff LR, et al. Natural history of Hymenoptera venom sensitivity in adults. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:760–766.
17. Schafer T, Przybilla B. IgE antibodies to Hymenoptera venoms in the serum are common in the general population and are related to indications of atopy. *Allergy* 1996;51:372–377.
18. Schuberth KC, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, et al. Epidemiologic study of insect allergy in children. II. Effect of accidental stings in allergic children. *J Pediatr* 1983;102:361–365.
19. Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, et al. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med* 1978;299:157–161.
20. Valentine MD, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, et al. The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings. *N Engl J Med* 1990;323:1601–1603.
21. Schuberth KC, Kwitrovich KA, Kagey-Sobotka A, et al. Starting and stopping venom immunotherapy in children with insect allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:200.
22. Golden DBK, Schwartz HJ. Guidelines for venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:727–728.
23. Gruchalla RS. Immunotherapy in allergy to insect stings in children. *N Engl J Med* 2004;351:707–709.
24. Hauk P, Friedl K, Kaufmehl K, et al. Subsequent insect stings in children with hypersensitivity to Hymenoptera. *J Pediatr* 1995;126:185–190.
25. Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Norman PS, et al. Outcomes of allergy to insect stings in children with and without venom immunotherapy. *N Engl J Med* 2004;351:668–674.
26. Graft DF, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, et al. A prospective study of the natural history of large local reactions following Hymenoptera stings in children. *J Pediatr* 1984;104:664–668.
27. Mauriello PM, Barde SH, Georgitis JW, Reisman RE. Natural history of large local reactions from stinging insects. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:494–498.
28. Golden DBK, Langlois J, Valentine MD. Treatment failures with whole body extract therapy of insect sting allergy. *JAMA* 1981;246:2460–2463.
29. Reisman RE. Natural history of insect sting allergy: relationship of severity of symptoms of initial sting anaphylaxis to re-sting reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:335–339.
30. Settipane GA, Chafee FH. Natural history of allergy to Hymenoptera. *Clin Allergy* 1979;9:385–391.
31. Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:385–390.
32. Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Hamilton RG, et al. Insect allergy with negative venom skin tests. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:897–901.
33. Lockey RF, Turkeltaub PC, Olive CA, et al. The Hymenoptera venom study II. Skin test results and safety of venom skin testing. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:967–974.
34. Day J, Buckeridge D, Welsh A. Risk assessment in determining systemic reactivity to honeybee stings in sting-threatened individuals. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:691–705.
35. Graft DF, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, et al. Immunologic effects of prolonged venom immunotherapy in children. (abstract) *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:140.
36. Bahna SL, Strimas JH, Reed MA, Butcher BT. Imported fire ant allergy in young children: Skin reactivity and serum IgE antibodies to venom and whole body extract. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:419–424.
37. Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of Hymenoptera venom hypersensitivity: A meta-analysis. *Clin Ther* 2000;22:351–358.
38. Reisman RE, Dvorin DD, Randolph CC, Georgitis JW. Stinging insect allergy: natural history and modification with venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:735–740.
39. Graft DF, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, et al. Assessment of prolonged venom immunotherapy in children. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:162–169.
40. Lockey RF, Turkeltaub PC, Olive ES, et al. The Hymenoptera venom study III: Safety of venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:775–780.
41. Schiavino D, Nucera E, Pollastrini E, et al. Specific ultrarash desensitization in Hymenoptera venom allergic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:409–413.
42. Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Hamilton RG, et al. Human immune response to Hymenoptera venoms. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:140.
43. Freeman TM, Hyghlander R, Ortiz A, Martin ME. Imported fire ant immunotherapy: effectiveness of whole body extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:210–215.
44. Moffitt JE, Barker JR, Stafford CT. Management of imported fire ant allergy: results of a survey. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:125–130.
45. Graft DF, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, et al. The development of negative skin tests in children treated with venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:61–68.
46. Graft DF, Schoenwetter WF. Insect sting allergy: analysis of a cohort of patients who initiated venom immunotherapy from 1978 to 1986. *Ann Allergy* 1997;73:481–485.
47. Schuberth KC. Discontinuing venom immunotherapy in skin test positive children [abstract]. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:126.
48. Golden DBK, Kwitrovich KA, Addison BA, et al. Discontinuing venom immunotherapy: Extended observations. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:298–305.
49. Lerch E, Muller U. Long-term protection after stopping venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:606–612.
50. Keating MU, Kagey-Sobotka A, Hamilton RG, Yunginger JW. Clinical and immunologic follow-up of patients who stop venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:339–348.
51. Graft DF, Golden DBK, Reisman RE, et al. The discontinuation of Hymenoptera venom immunotherapy. Report from the Committee on Insects of the American Academy of Allergy Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:573–575.
52. Urbanek R, Forster J, Kuhn W. Discontinuation of bee venom immunotherapy in children and adolescents. *J Pediatr* 1985;107:367–371.

Význam a princípy štúdií zamerané na zdravotnú kvalitu života u pacientov s anafylaktickými poruchami

Joanne N. G. Oude Elberink

Význam prehľadu

Doteraz sa ukazovatele kvality života používali len v prípade alergických ochorení s pretrvávajúcimi symptómami, ako je astma a rinokonjunktivitída. Anafylaxia je chronické ochorenie bez pretrvávajúcich fyzikálnych prejavov, ale problémy spojené s kvalitou života sa viažu na potrebu trvalej ostražitosti, ktorú musí pacient vynakladať, aby zabránil náhodnej expozícii. Tento moment vytvára špecifické otázky týkajúce sa posudzovania inštrumentov na meranie kvality života.

Aktuálne výsledky

Vo všeobecnosti sa uprednostňuje nezávislé hodnotenie pomocou objektívneho merania stupňa závažnosti ochorenia (napr. spirometria v prípade astmy). U pacientov trpiacich anafylaktickými príhodami sa ako kľúčový nezávislý ukazovateľ môže použiť vnímanie očakávania, čo sa stane po expozícii. V súčasnosti bol vyvinutý špecifický inštrument, pomocou ktorého môžeme také očakávanie merať (dotazník „Očakávanie následkov“). Tento dotazník bol úspešne použitý v prípade pacientov s anafylaxiou po požití hmyzom.

Súhrn

Kvalitu života môžeme merať už aj v prípade ochorení bez pretrvávajúcich symptómov. Očakáva sa, že okrem už validovaného špecifického dotazníka sa v najbližších rokoch vyvinie veľa nových inštrumentov, pomocou ktorých bude možné skúmať dôležité stránky anafylaxie. Takéto inštrumenty môžu pomôcť lepšie pochopiť dôležité problémy určitých podskupín pacientov. Môžu usmerniť našu pozornosť na nové otázky a viesť k dôležitým a užitočným opatreniam.

Kľúčové slová

anafylaxia, očakávanie následkov, potravinová alergia, alergia na hmyzí jed, kvalita života

Significance and rationale of studies of health-related quality of life in anaphylactic disorders.

Curr Opin Allergy Clin Immunol 2006;6:298–302.

© 2006 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Department of Allergology, University Medical Center of Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

Adresa pre korešpondenciu: J.N.G. Oude Elberink MD, Department of Allergology, University Hospital of Groningen, Hanzeplein 1, PO Box 30.001, 9700 RB Groningen, The Netherlands
E-mail: j.n.g.oude.elberink@int.umcg.nl

Skratky

EoO miera očakávania následkov
HRQL zdravotná kvalita života

Úvod

Kvalita života sa stala dôležitým ukazovateľom v prípade mnohých ochorení, obzvlášť chronických ochorení, pretože meria vplyv chronického ochorenia s pohľadu pacienta. Tento ukazovateľ sa používa aj u alergických ochorení, buď ako výsledný ukazovateľ klinických štúdií [1,2], alebo v bežnej klinickej praxi [3].

Doteraz sa meranie kvality života používalo len u alergických ochorení s pretrvávajúcimi symptómami, ako je astma a rinokonjunktivitída. V protiklade s týmito ochoreniami má väčšina pacientov trpiacich anafylaktickými stavmi len zriedkavé symptómy po náhodnej expozícii príčinným alergénom. Neprítomnosť trvalých príznakov ale neznamená, že títo pacienti neregistrujú ťažkosti vyplývajúce z ich zdravotného stavu. Lekári, ktorí liečia pacientov s anafylaxiou zisťujú, že pacienti robia všetko preto, aby zabránili expozícii rizikovému alergénu, a tak zabránili anafylaktickej reakcii. Problémy týkajúce sa kvality života sa preto vzťahujú na trvalú zvýšenú ostražitosť, nevyhnutnú na prevenciu náhodnej expozície [4,5]. Tento paradox chronického ochorenia, akým je anafylaxia bez pretrvávajúcich fyzikálnych prejavov, otvára špecifické otázky, ako merať kvalitu života u týchto pacientov. V tomto článku sa zameriavame na špecifické otázky merania kvality života u špecifickej skupiny pacientov.

Čo je kvalita života?

Pojem kvalita života má mnoho významov, ktoré zahŕňajú faktory, ako finančná bezpečnosť, sloboda, duchovné uspokojenie, kvalita životného prostredia, zdravie a spôsob, akým sa tieto faktory prepájajú [6]. Pojem sa používa hlavne v lekárskejších štúdiách, pretože sa ukázalo, že bremeno choroby pôsobiace na jednotlivca sa nedá dostatočne opísať takými ukazovateľmi, ako je veľkosť tumoru alebo úsilný výdychový objem. Musia sa brať do úvahy aj psychologické faktory ako je strach, funkčné poškodenie a ťažkosti pri naplňovaní osobných a rodinných povinností. Z týchto dôvodov je oblasť kvality života aplikovaná na medicínu špecifickejšie známa ako „zdravotná kvalita života“. Hlavným účelom je skúmať rôzne účinky, ktoré má choroba a liečba na každodenný život a životné uspokojenie, vrátane hodnotenia (čistej) užitočnosti intervencie.

Neexistuje žiadny konsenzus o definícii kvality života s ohľadom na zdravie (zdravotnú kvalitu života). Definície sa pohybujú v rozmedzí od holistického zamerania na sociálny, emocionálny a fyzikálny pocit zdravia pacienta po liečbu [7] až po definície, ktoré opisujú vplyv osobného zdravia na schopnosť viesť plnohodnotný život [8].

Pojem „kvalita života“ prvýkrát použil Pigou v roku 1920. Svetová zdravotnícka organizácia v roku 1948 definovala zdravie ako „stav úplnej fyzickej, mentálnej a sociálnej pohody“, a nie len ako neprítomnosť ochorenia alebo slabosti [9].

Potom nasledovalo obdobie diskusií ohľadom otázky, ako merať kvalitu života. V sedemdesiatych rokoch sa prvýkrát podarilo vyvinúť a otestovať prvé inštrumenty. V roku 1977 sa pojem „kvalita života“ pridal ako kľúčové slovo do zoznamu hesiel do počítačového vyhľadávacieho systému MEDLINE v Národnej lekárskej knižnici USA [10].

V súčasnosti ešte stále prebieha intenzívna diskusia v literatúre o definícii „kvality života“ a funkčnosti tohto pojmu. Mnohí súhlasia s pojmom „kvalita života“ ako „pocitu zdravia“, ktorý je určený objektívnymi a subjektívnymi faktormi, napriec niekoľkými životnými sférami, ako sú fyzická, psychologická a sociálna sféra zdravia [11].

Prečo merať kvalitu života?

Fyzické ukazovatele poskytujú síce informácie pre klinických lekárov, ale často sú v nedostatočnom súlade s funkčnou kapacitou a pocitom zdravia pacienta. Nie každý s závažným ochorením má zlú kvalitu života a nie všetci jedinci, ktorí sú bez ochorenia majú dobrú kvalitu života. Častým fenoménom je, že dvaja pacienti s rovnakými objektívnymi ukazovateľmi odpovedajú na ochorenie výrazne odlišným spôsobom [12]. Znamená to, že vzťah medzi symptómami a kvalitou života nie je priamoúmerný a ani jednoduchý. Významnými sú ďalšie faktory, ako individuálne vnímanie, presvedčenie a pocity (vedúce k očakávaniu). Preto osobné vyhodnotenie zdravia a pocitu pohody je kľúčovým faktorom v štúdiách kvality života. Zdravotná kvalita života sa zameriava na pacientov náhľad na vlastnú chorobu a meria zhoršenie, ktoré je dôsledkom ochorenia a ktoré pacient považuje za dôležité. V prípade anafylaxie, podobne ako pri iných chorobných jednotkách, môžu merania zdravotnej kvality života poskytnúť pohľad na špecifické problémy tejto skupiny ochorených. Navyše môžu tieto merania pomôcť lepšie pochopiť hlavný/specifický problém určitých podskupín pacientov. Výsledky nás môžu nasmerovať na informácie o tom, aká intervencia bude dôležitá a aké špecifické výskumné aktivity treba urobiť. Posúdenie kvality života môže pomôcť vyhodnotiť, či určitá liečba je užitočná, alebo nie. V prípade pacientov s anafylaxiou je preto výsledok zdravotnej kvality života hlavným cieľom pri hodnotení klinického managementu a pri hodnotení intervenčných štúdií.

Vplyv anafylaxie na kvalitu života

Dôležitý cieľ liečby anafylaxie sa zameriava na prevenciu budúcej chorobnosti, alebo dokonca úmrtia. Symptómy sú rôznej intenzity od systémových kožných reakcií cez gastrointestinálne ťažkosti a respiračný distress až po hypotenziu. Vplyv ťažkej anafylaktickej reakcie je tak veľký, že

mnohí pacienti prežívajú takúto reakciu takmer ako pocit umierania.

V snahe zabrániť expozícii príčinným alergénom, musia pacienti zvyčajne urobiť rozsiahle opatrenia. K zabráneniu kontaktu s alergénom sa vyžaduje trvalá ostražitosť [13]. Pacienti s potravinovou alergiou musia byť veľmi pozorní pri nakupovaní, alebo konzumácii jedla mimo domu. Ide o problém, ktorý je daný skutočnosťou, že informácie o potravinových alergénoch môže byť skrytá alebo zavádzajúca [14]. Pacienti alergickí na bodnutie hmyzom musia byť pozorní pri všetkých aktivitách vo vonkajšom prostredí, pretože správanie sa hmyzu je nepredvídateľné [5]. Pacienti sa chránia aj situácií, ktoré môžu byť len potenciálne nebezpečné. Toto všetko znamená, že u mnohých pacientov vedú anafylaktické reakcie k (drastickému) narušeniu spôsobu života, aby tak zabránili expozícii príčinným alergénom. Pacienti (a ich rodiny) s anafylaxiou môžu tak trpieť sociálnou odlúčenosťou a stresom.

Nesúlad medzi kontinuálnou ostražitosťou, aby sa zabránilo symptómom, a stavom bez skutočne prítomných symptómov, je obzvlášť vhodný na štúdie zamerané na kvalitu života.

Ako môžeme merať kvalitu života?

Inštrumentom na meranie kvality života je dotazník. Vo všeobecnosti môžeme rozlíšiť dva druhy inštrumentov zdravotnej kvality života: všeobecné inštrumenty a inštrumenty špecifické pre dané ochorenie. Všeobecné inštrumenty sa vyvinuli na meranie najdôležitejších stránok, ktoré ovplyvňujú všeobecný pocit zdravia. Môžu sa používať na porovnávanie kvality života v rôznych populáciách a u rôznych ochorení [12]. Hlavnou nevýhodou všeobecných inštrumentov je, že nemerajú špecifické problémy spojené s ochorením a preto sú schopné merať len veľké zmeny v zdravotnom stave [12]. Inštrumenty špecifické pre určité ochorenie sa zameriavajú na oblasti funkčnosti, ktoré sú významné pre ten ktorý stav, alebo špecifickú populáciu. Výsledkom je väčšia citlivosť aj na malé, ale potenciálne dôležité zmeny [15]. Tieto inštrumenty ale neumožňujú porovnávať medzi rôznymi ochoreniami.

V prípade anafylaxie je otázka zdravotnej kvality života (HRQL) viazaná na špecifické podmienky. Znamená to, že na meranie zdravotnej kvality života budú pravdepodobne najlepšie také inštrumenty, ktoré sú špecifické pre dané ochorenie. Tieto inštrumenty môžu byť následne použité k štúdiu rozdielov medzi ľuďmi, ktorí majú lepšie HRQL, a tými, ktorí majú horšie HRQL (inštrument musí mať adekvátne *rozlišovacie* vlastnosti). Obzvlášť dôležité je to pri štúdiu účinku liečby z pohľadu pacienta. Inštrumenty musia mať taktiež adekvátne *hodnotiace* vlastnosti, aby dokázali merať zmenu v HRQL po liečbe.

Charakteristiky merania

Pokiaľ sa nestanovia charakteristiky merania pre daný dotazník, nemôžu lekári interpretovať výsledok merania

kvality života. Hlavnými požiadavkami na inštrumenty zdravotnej kvality života je *reprodukovateľnosť* a *validita*.

Reprodukovateľnosť sa viaže na spôsob, akým je inštrument schopný kvantifikovať „pomer signálu a šumu“ v údajoch [12]. Reprodukovateľnosť v rozlišovacích inštrumentoch sa preto prenáša do hodnovernosti, ktorá znamená, že výsledky u stabilizovaných pacientov musia byť viac alebo menej rovnaké pri opakovanom vykonaní testu. Reprodukovateľnosť v prípade hodnotiacich inštrumentov sa prenáša do citlivosti, ktorá znamená, že musia byť schopné odhaliť zmeny u pacienta za časové obdobie.

Hodnota dotazníkov kvality života v lekárskom výskume záleží aj na validite.

Validita skúma, či inštrument meria to, čo merať má (psychológom známe ako validita výrazov). Preto validácia inštrumentu, ktorý je vytvorený na meranie HRQL zahŕňa preukázanie schopnosti, že sa meria len tá časť kvality života, ktorá je ovplyvnená skúmanou chorobou, a nie iné stránky oveľa všeobecnejšie viazané na kvalitu života ako takú. Dosahuje sa to porovnávaním potenciálnych otázok, alebo domén inštrumentu, alebo celého inštrumentu s nezávislými ukazovateľmi ochorenia. Uprednostňujú sa ukazovatele, ktoré sú vo všeobecnosti známe ako najlepšie ukazovatele ochorenia (tzv. zlatý štandard). Ide o najčastejšie objektívne ukazovatele stupňa závažnosti ochorenia. Bežnými príkladmi sú FEV₁ u astmy, skóre symptómov a medikácie v prípade alergickej rinitídy a SCORAD u atopickej dermatitídy. Tieto ukazovatele sú vo všeobecnosti vo vzájomnom vzťahu ku kvalite života, pretože sa predpokladá, že sú dôležitými faktormi kvality života. V tomto ohľade nie sú nezávislými premennými vo vzťahu k HRQL, lebo pojem „nezávislé ukazovatele“ vychádza zo skutočnosti, že ide o úplnú nezávislosť od akýchkoľvek ukazovateľov kvality života.

Otázky alebo dotazníky sa validujú postupným zisťovaním validity medzi otázkou a nezávislým ukazovateľom (ukazovateľmi). Očakáva sa, že pacienti s závažnejším ochorením majú väčší pokles HRQL. Validné otázky musia preto ukazovať väčšiu poruchu v prípade závažnejšieho ochorenia, stanoveného nezávislým ukazovateľom. Naproti tomu faktory kvality života, ktoré nevyplývajú z choroby, nebudú vykazovať vzťah k stupňu závažnosti ochorenia.

Očakávanie následku ako nezávislý ukazovateľ

V prípade pacientov trpiacich anafylaxiou je nezávislý ukazovateľ založený na prítomnosti fyzických symptómov neadekvátnym ukazovateľom, pretože pacienti sú obvykle bez príznakov. Vnímané očakávanie, čo sa stane po expozícii, sa môže použiť ako kľúčový nezávislý ukazovateľ (očakávanie následku). Špecifický inštrument na meranie tohto očakávania bol vyvinutý pre pacientov alergických na poštipnutie hmyzom [5]. Pri meraní „očakávania následku“ (EoO, Expectation of Outcome, pozn. preklad.) sa pýtame pacienta, čo očakáva, že sa stane, keď dôjde

k opätovnému poštipnutiu. Aká veľká je šanca, že zareaguje a ak zareaguje, aká je šanca, že bude mať závažnú reakciu. V prípade pacientov s potravinovou alergiou sa zisťuje, aká veľká je šanca, že dôjde k náhodnému požitiu príčinného alergénu, alebo s akou mierou úspešnosti sa môže dať zabrániť expozícii alergénom. Odpovede na tieto otázky sa vyznačia na sedem bodovej stupnici, kde rozsah odpovedí je od „zanedbateľnej šance“ po „veľmi veľkú šancu“.

Vyššie zmienená metóda sa môže použiť na validovanie rozlišovacích ako aj hodnotiacich inštrumentov. Táto metóda sa môže použiť aj na vytvorenie dotazníka pomocou porovnávania celého dotazníka, alebo jeho samostatných domén s meraním očakávania následku. My sme použili očakávania následku na validovanie každej položky samostatne, s cieľom zvoliť najdôležitejšie faktory [5]. Vďaka dôkazu o dobrom vzájomnom vzťahu medzi skóre HRQL a miere očakávania následku sa očakávanie následku môže použiť k hodnoteniu rozlišovacej kapacity inštrumentu za účelom longitudinálneho validovania nástroja. Znamená to, že aj v prípade ochorenia bez pretrvávajúcich príznakov je možné merať kvalitu života a validovať inštrumenty špecifické pre dané ochorenie.

Meraní očakávania následku sa kritizuje, že nie je objektívnou mierou závažnosti anafylaxie, pretože závisí od vnímania pacienta so všetkými potenciálnymi nepresnosťami, ktoré to prináša. Hoci meranie očakávania následku je menej objektívne ako FEV₁ alebo SCORAD, očakávania pacienta sú hybnou silou, ktorá určuje HRQL. Pacient, ktorý verí, že môže zomrieť po expozícii alergénom, bude mať nízku kvalitu života, bez ohľadu na to, či je toto presvedčenie správne. Druhým dôvodom kritiky meraní očakávania následku je, že nie je v skutočnosti úplne nezávislé na HRQL. Očakávanie zlého následku musí priamo spôsobiť pokles HRQL. Tento predpoklad nepodporuje veľké množstvo dôkazov o vnímaní rizika ako uvádzame nižšie.

Vnímanie rizika a kvalita života: skúsenosť určuje očakávanie

Kvality života sumarizujú úsudok, ktorí robia ľudia, aby tak opísali svoje očakávania o zdraví a chorobe. Toto je to, čo ich odlišuje od ukazovateľov zdravotnej nespôsobilosti, ktoré sa zameriavajú na schopnosť plniť špecifické úlohy. Ľudia hodnotia svoju zdravotnú kvalitu života porovnávaním ich očakávaní s ich skúsenosťou. Kvalita života sa môže posudzovať ako medzera medzi očakávaním a skúsenosťou [16].

Pretože očakávaniam sa učíme zo skúseností, sú tieto očakávania veľmi špecifické. Rôzni ľudia majú rôzne očakávania. Pacient hodnotí svoju kvalitu života v horizonte možností, ktoré pre seba vidí. Tieto horizonty určujú faktory, ako je sociálna trieda, vek, pohlavie, etnická skupina, postihnutie a osobný životopis [16].

Demografické faktory, ako sú vek, môžu ovplyvniť rizikové správanie [17]. Kultúrne aspekty ako venovanie pozornosti problému a porozumenie problému môžu napomáhať sociálnym interakciám napriek ochoreniu. Socioekonomické faktory, ktoré sú dôležité u pacientov s potravinovou alergiou, môžu zahŕňať dostupnosť alebo schopnosť si kúpiť alternatívne výrobky. Psychologické faktory zahŕňajú hladinu všeobecnej úzkosti a stratégiu úniku.

Veľkosť vplyvu môže závisieť od času, kedy sa meranie robilo. U pacientov, ktorí prekonalí anafylaktickú reakciu po poštípnutí hmyzom na konci sezóny po prvýkrát, nebude mať expozícia hmyzom vplyv na ich denný život až do nasledujúcej sezóny. Znamená to, že vplyv trvalej ostražitosťi a jej následný účinok na kvalitu života nemôžeme merať u týchto pacientov až do nasledujúcej sezóny.

Referenčná hodnota očakávania sa môže zmeniť v priebehu času v dôsledku nových skúseností, akými sú vzdelanie pacienta alebo liečba [16].

Úskalia merania a propagovania HRQL u anafylaxie

Očakávania sú typom presvedčenia: sú názormi na to, čo sa stane v budúcnosti. Špecifickejšie povedané, pacienti s anafylaxiou majú očakávania toho, ako sa budú cítiť, ako bude ich telo reagovať, ako budú liečení a ako účinná bude ich liečba.

Prvotným cieľom liečby u chronických ochorení je zvýšiť kvalitu života pomocou zníženia vplyvu choroby. Akou stratégiou sa dá tento vplyv znížiť u pacientov s anafylaxiou?

Stratégie na zlepšenie vedomostí pacienta

Keď lekár podáva inštrukcie ohľadom liečby a o tom, čo má pacient očakávať v budúcnosti, môžu sa pacienti očakávania zmeniť. Predpokladá sa, že klinický lekár poskytne pacientovi inštrukcie o nových očakávaniach a že pacient porozumie a zapamätá si, čo mu lekár povedal.

Poučenie je založené na „zdravom sedliackom rozume“. O ktorých stránkach je potrebné hovoriť? Pacienti prichádzajú a odchádzajú z ambulancie s určitými očakávaniami. Niekedy klinický lekár pozná, aké sú tieto očakávania, a niekedy ostávajú skryté. Je dôležité overiť tieto očakávania a ak je to nevyhnutné, pokúsiť sa ich upraviť. Napríklad pacient môže mať mylnú predstavu, že nasledujúce poštípnutie bude pravdepodobne smrteľné.

V štúdií Goldberga a Confino-Cohena [18] sa ukázalo, že napriek imunoterapii pretrvávali u pacientov chybné očakávania, ktoré mali vplyv na ich kvalitu života a spájali sa so zvýšeným utrpením. V tejto skupine pacienti nemali poznatky o tom, že liečba je dostatočne účinná na to, aby zmenili hlboko zakorenené presvedčenie.

Tento poznatok je v protiklade s našou štúdiou [21], v ktorej štandardizovaná informácia pre pacienta spolu s imunoterapiou u pacientov alergických na poštípnutie hmyzom viedla k zlepšeniu HRQL.

Primeraná informácia môže preto pomôcť pacientom usmerniť ich očakávania. Zisťovanie HRQL môže pomôcť pri hodnotení toho, či pacient pochopil a zapamätal si informácie, a súčasne môže merať, či pacient zmenil svoju skúsenosť. Výsledok by mal viesť k zlepšeniu stratégií poúčovania pacienta, ktoré budú založené na dôkazoch.

Stratégie na zníženie expozície

S výnimkou alergie na poštípnutie hmyzom neexistuje pre väčšinu alergénov liečba, ktorá by viedla k úplnému vyliečeniu. Prísne predchádzanie kontaktu s alergénom je jedinou prevenciou reakcie. Súčasnými stratégiami sú dobré poučenie o diéte a zlepšenie označovania výrobkov [19]. Ďalšími iniciatívami na podporu spotrebiteľov so zvýšeným rizikom sú prijatie štandardov pre výrobcov, ktorý chcú odstrániť alergény z ich výrobkov a zahrnutie potravinovej alergie do výučby pracovníkov v oblasti stravovania a jej kontroly [19]. Meranie HRQL sa môže použiť na zistenie, či sú tieto stratégie schopné zlepšiť kvalitu života u postihnutých pacientov.

Stratégie znižujúce následky expozície

Popri zlepšovaní stratégií ako predchádzať expozícii by mali byť pacienti so zvýšeným rizikom anafylaxie vybavení súpravou s autoinjekciou adrenalínu a mali by byť poučení o nutnosti nosiť túto súpravu vždy so sebou. Navyše v snahe zlepšiť adekvátnu liečbu v prípade anafylaktickej reakcie, môžu pacienti nosiť náramky s označením zdravotného rizika a identifikačnú kartu v peňaženke. Tieto stratégie môžu mať pozitívny, ale aj negatívny vplyv na kvalitu života. Bremeno liečby adrenalínovým perom Epipen sa skúmalo v prípade pacientov alergických na poštípnutie hmyzom [20]. Ukázalo sa, že hoci pre mnohých pacientov je povzbudzujúce nosiť Epipen a dáva im pocit bezpečnosti, veľa pacientov udávalo, že je to nepohodlné a problematické [20]. Pacienti, ktorí odmietali Epipen, poukazovali obzvlášť na to, že by sa neodvážili použiť Epipen v prípade potreby a obávali sa možných nežiaducich účinkov. Vnímanie Epipenu zo strany pacientov s potravinovou alergiou môže byť odlišné. Tento fakt podčiarkuje nutnosť priameho merania s použitím validovaných nástrojov predtým, než sa urobia závery.

Záver

Management pacientov s anafylaxiou je náročný, pretože pacienti majú príznaky len zriedkavo, za to ale s veľmi závažnými klinickými dôsledkami. Pretože príznaky sú zriedkavé, môžu pacienti ľahko nadobudnúť chybné očakávania a neopodstatnené presvedčenie o svojom ochorení. Hlavným cieľom managementu týchto pacientov je primerané vzdelanie. Stanovenie HRQL ponúka príležitosť usporiadať toto poučenie pacienta tak, aby sa dosiahol pozitívny vplyv na HRQL. Ovplyvnenie kvality života môžeme merať pomocou inštrumentov špecificky navrhnutých na tento účel, ako sme to zdôraznili vyššie. Dá

sa očakávať, že sa v najbližších rokoch objavia viaceré nové inštrumenty, ktoré sa budú touto problematikou zaoberať.

Použitá a odporúčaná literatúra

Obzvlášť významné práce, publikované v priebehu jedného roka prípravy prehľadného článku, sú označené nasledovne:

• = pozoruhodné

•• = obzvlášť zaujímavé

1. Juniper EF. Measuring health-related quality of life in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:S742–S749.
2. Juniper EF, Guyatt GH, Cox FM, et al. Development and validation of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire. *Eur Respir J* 1999;14:32–38.
3. van der Molen T, Pieters W, Bellamy D, Taylor R. Measuring the success of treatment for chronic obstructive pulmonary disease: patient, physician and healthcare payer perspectives. *Respir Med* 2002;96:S17–S21.
4. Gowland MH. Food allergen avoidance: risk assessment for life. *Proc Nutr Soc* 2002;61:39–43.
5. Oude Elberink JN, de Monchy JG, Golden DB, et al. Development and validation of a health-related quality-of-life questionnaire in patients with yellow jacket allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:162–170.
6. Meltzer EO. Quality of life in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S45–S53.
7. Greer S. The psychological dimension in cancer-treatment. *Soc Sci Med* 1984;18:345–349.
8. Bullinger M, Anderson R, Cella D, Aaronson N. Developing and evaluating cross-cultural instruments from minimum requirements to optimal models. *Qual Life Res* 1993;2:451–459.
9. World Health Organization. WHO constitution. 1952.
10. Wood-Dauphinee S. Assessing quality of life in clinical research: from where have we come and where are we going? *J Clin Epidemiol* 1999;52:355–363.
11. Testa MA, Simonson DC. Current concepts: assessment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med* 1996;334:835–840.
12. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality-of-life. *Ann Intern Med* 1993;118:622–629.
13. Munoz-Furlong A. Daily coping strategies for patients and their families. *Pediatrics* 2003;111:1654–1661.
14. Gowland MH. Food allergen avoidance - the patient's viewpoint. *Allergy* 2001;56:117–120.
15. Feeny D, Guyatt G, Patrick D. Proceedings of the International Conference on the Measurement of Quality-of-Life as an Outcome in Clinical Trials: Introduction; 14-17 June 1989. *Control Clin Trials* 1991;12:S79–S80.
16. Carr AJ, Gibson B, Robinson PG. Measuring quality of life: is quality of life determined by expectations or experience? *BMJ* 2001;322:1240–1243.
17. Gowland MH. Food allergen avoidance: risk assessment for life. *Proc Nutr Soc* 2002;61:39–43.
18. Goldberg A, Confino-Cohen R. Insect sting-inflicted systemic reactions: attitudes of patients with insect venom allergy regarding after-sting behavior and proper administration of epinephrine. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1184–1189.
19. Pumphrey RSH, Gowland MH, Farragher A, Summers C. Food avoidance behaviour and repeat reactions in those with food allergy: how can avoidance strategies be optimized? *Clin Exp Allergy* 2004;34:1811.
20. Oude Elberink JNG, van der Heide S, Guyatt GH, Dubois AEJ. Analysis of the burden of treatment in patients receiving an Epipen for yellow jacket anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2006 (in press).
21. Oude Elberink JN, de Monchy JG, van der Heide S, et al. Venom immunotherapy improves health-related quality of life in patients allergic to yellow jacket venom. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:174–182.

Astma u těhotných a jeho vliv na plod: potenciální mechanismy a možná řešení

Vicki Clifton

Význam přehledu

Exacerbace astmatu během těhotenství mohou představovat vážné komplikace se škodlivými následky jak pro matku, tak pro plod. Výzkum patofyziologických mechanismů způsobujících zhoršování astmatu během těhotenství teprve započal. Tento přehled se bude zabývat novými články o funkci imunitního systému u těhotných žen, o funkci imunitního systému u netěhotných pacientek s astmatem a studii věnovanými otázce astmatu během těhotenství.

Aktuální výsledky

U padesáti pěti procent astmaticek dojde v průběhu těhotenství alespoň k jedné exacerbaci. Tato skutečnost má významný vliv na růst a přežití plodu, zejména jde-li o plod mužského pohlaví. Řada faktorů, jež mohou přispívat ke zhoršování astmatu během těhotenství, zahrnuje těhotenstvím navozené změny ve funkci matčina imunitního systému, zvýšenou náchylnost matky vůči infekci, ženské pohlaví plodu, špatnou disciplínu při užívání léčiv a tíži astmatu před početím. Je zajímavé, že změny v imunitním systému matky, k nimž dochází v reakci na přítomnost plodu a placenty, jsou velmi podobné imunologickým změnám popisovaným u netěhotných pacientek s neeosinofilním astmatem.

Souhrn

Uvedené studie zdůrazňují, že zhoršování astmatu během těhotenství nelze přisuzovat pouze těhotenství ani pouze astmatu a že se může jednat o složitou kombinaci různých faktorů a dějů.

Klíčová slova

astma, růst plodu, pohlaví plodu, těhotenství, léčba

Úvod

Zdá se, že vztah mezi těhotnou trpící astmatem a plodem má povahu obousměrné zpětné vazby. Přítomnost plodu a placenty mohou vést k imunitním změnám v organismu matky a ke zhoršování astmatu. Zhoršení matčina astmatu naopak může mít škodlivé následky pro plod, mezi něž patří intrauterinní růstová retardace, předčasný porod a porod mrtvého dítěte. Intrauterinní růstová retardace má z dlouhodobého hlediska vliv na rozvoj hypertenze, diabetu a dalších onemocnění v dospělosti [1,2]. Je zajímavé, že uvedené vztahy mezi matkou trpící astmatem a plodem jsou zřejmě ovlivňovány i pohlavím plodu. Ze vzájemné provázanosti matky a plodu plynou otázky týkající se toho, jak může těhotenství působit na tíži astmatu a jaké mechanismy přispívají k narušení růstu plodu, případně jeho úmrtí. Budou projednány i nové články zabývající se funkcí imunitního systému u těhotných žen a funkcí imunitního systému u netěhotných pacientek s astmatem i studie věnované otázce astmatu během těhotenství.

Exacerbace astmatu během těhotenství

Tíže astmatu a vliv jeho exacerbací v průběhu těhotenství na matku i plod byly vzhledem k nedostatku longitudinálních prospektivních kohortových studií zabývajících se těhotnými astmatickami podceňovány. Obecně přijímané dogma „třetina se zlepší, třetina zhorší a u třetiny se tíže astmatu během těhotenství nezmění“ je zavádějící, neboť nezohledňuje dopad tíže astmatu před početím. Navíc vznikla mylná představa o poškozování plodu inhalačními kortikosteroidy, vedoucí ke zhoršení compliance s užíváním léčiv během těhotenství, a tím i k nárůstu rizika akutních exacerbací a nepříznivých následků pro plod [3,4].

Jednou z nejzávažnějších příhod, jež se mohou odehrát v průběhu těhotenství komplikovaných astmatem, je akutní exacerbace [5]. Podle nových studií mohou mírné nebo závažné exacerbace v těhotenství postihovat 55 % astmaticek, přičemž četnost závažných exacerbací je vyšší u žen s těžkým astmatem [6]. Exacerbace byly spojeny s porušením pacientčiny disciplíny při užívání inhalačních kortikosteroidů, s pacientkami udávanou, ovšem nepotvrzovanou přítomností virové infekce, s kouřením cigaret a se změnami počasí během těhotenství [6]. K jistému podílu exacerbací astmatu v průběhu těhotenství docházelo z neznámých příčin [6]. V těchto případech může být příčinou sama přítomnost plodu a placenty a jejich vliv na funkci matčina imunitního systému.

Maternal asthma during pregnancy and fetal outcomes: potential mechanisms and possible solutions.

Curr Opin Allergy Clin Immunol 2006;6:307–311.

© 2006 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Mothers and Babies Research Centre, John Hunter Hospital, Hunter Medical Research Institute and the University of Newcastle, Newcastle, New South Wales, Australia

Adresa pro korespondenci: Associate Professor Vicki Clifton, Mothers and Babies Research Centre, John Hunter Hospital, Locked Bag #1, Hunter region Mail Centre, Newcastle, NSW 2310, Australia.
E-mail: vicki.clifton@newcastle.edu.au

Zkratky

Th pomocný lymfocyt T

Vliv těhotenství na funkci matčina imunitního systému: možné mechanismy zhoršování astmatu během těhotenství

Těhotenství je z imunologického hlediska pozoruhodným jevem v tom smyslu, že matčin imunitní systém zachovává imunitní toleranci vůči přítomnosti geneticky odlišného plodu a zároveň v souladu se svou přirozeností i nadále aktivně bojuje proti vnikajícím patogenům [7,8]. Byla vyslovena hypotéza, že faktory uvolňované placentou do matčina krevního oběhu zajišťují přesměrování imunitního systému matky od buněčné imunity a tvorby cytokinů provázejících imunitní odpověď s převahou uplatnění pomocných T lymfocytů typu 1 (typ Th1) k humorální imunitě a tvorbě cytokinů charakteristických pro imunitní odpověď typu Th2 [9,10^{**},11^{**}].

Uvedené změny v matčině imunitním systému mohou vést ke stimulaci mechanismů spojených s astmatem.

Těhotenství je u ženy provázeno nárůstem počtu imunokompetentních buněk v matčině krvi, což se týká i monocytů a neutrofilů [12]. Cytotoxická funkce monocytů se v průběhu těhotenství zdá být potlačena vlivem faktorů uvolňovaných placentou, jako jsou proteiny A a B odvozené od řetězců hlavních histokompatibilních komplexů I. třídy (MIC) [11^{**}], ovšem zmíněné buňky se i přesto podílejí na zánětlivé odpovědi prostřednictvím tvorby interleukinu-12 [13]. V těhotenství jsou rovněž zvýšeny počty neutrofilů [14]. Oba uvedené typy buněk jsou zapojeny do patofyziologie astmatu [15] a jeho exacerbací [16]. Astma lze mj. klasifikovat podle přítomnosti či chybění eosinofilů a neutrofilů ve sputu, přičemž u některých jednotlivců sputum při astmatických projevech obsahuje zvýšený počet neutrofilů, nikoli eosinofilů [15]. Toto astma se v současné době označuje jako neeosinofilní [15]. Viry navozené exacerbace astmatu jsou provázeny neutrofilním zánětem [16]. Je možné, že za exacerbace astmatu u matky mohou zodpovídat změny profilu cirkulujících imunokompetentních buněk, zejména při současném výskytu virové infekce.

Další mechanismus, jenž může ovlivňovat astma těhotné, souvisí s placentárními exosomy. Exosomy jsou extracelulární vezikuly, které umožňují uvolňování membránových proteinů do krevního oběhu a prostřednictvím indukce apoptózy lymfocytů T hrají klíčovou roli v modulaci zánětlivé odpovědi dendritickými buňkami [17]. Placentární exosomy izolované ze séra žen, jejichž těhotenství probíhá normálně, exprimují ligand Fas (FasL), faktor zapojený do apoptózy [10^{**}]. Taylor a spol. [10^{**}] *in vitro* inkubovali izolované placentární exosomy s lymfocyty řady T (linie Jurkat). Placentární exosomy potlačovaly expresi proteinů IL-2, CD3- ζ a JAK-3 na lymfocytech T. Potlačení exprese těchto proteinů korelovalo s expresí FasL na exosomech. Tento výzkum naznačuje, že placentární exosomy zprostředkují matčinu imunitní toleranci během těhotenství cestou FasL – navozené inhibice signálních drah CD4+ lymfocytů T, v nichž se uplatňují cytokiny charakteristické pro imunitní odpověď typu Th1. Tento mechanismus

umožňuje, aby během těhotenství mezi cirkulujícími lymfocyty T převládl typ Th2. Za zmínku stojí, že s převahou lymfocytů Th2 vzniklou podobným způsobem jsou spojena i atopická onemocnění [18].

Výzkum směřující k identifikaci faktorů souvisejících s těhotenstvím či s astmatem, které se podílejí na zhoršování astmatu během těhotenství, je dosud v předběžné fázi. Z proteomické analýzy sér těhotných žen s astmatem a bez něj vyplývá, že existuje řada cirkulujících proteinů specifických pro výskyt astmatu u matky, které se mění s gestačním věkem [19^{*}]. Výzkum proteinového profilu placenty a pupečnickové krve u těže skupiny žen prokázal, že výskyt astmatu u matky je provázen alterací 14 placentárních proteinů a 10 proteinů v pupečnickové krvi [20^{*}]. Jak tyto údaje naznačují, navozuje astma u matky v průběhu těhotenství dynamické změny proteinů, jež mohou ovlivňovat nejen zhoršování astmatu během těhotenství, ale též růst a vývin plodu.

Astma u matky mohou rovněž ovlivňovat faktory související s těhotenstvím. Osei-Kumah a spol. [21^{*}] použili fetální a mateřská séra od těže populace, u jaké byla prováděna proteomická analýza [19^{*},20^{*}], přičemž prokázali, že séra žen s normálním průběhem těhotenství a s těhotenstvím komplikovaným výskytem astmatu indukovala v buňkách lidské bronchiální hladké svaloviny *in vitro* tvorbu chemokinu RANTES, eotaxinu a IL-8, zánětlivého cytokinu IL-6 a adhezního faktoru rozpustné intercelulární adhezni molekuly-1 [21^{*}]. Podle těchto údajů může k aktivaci drah souvisejících s astmatem docházet čistě vlivem faktorů podmíněných těhotenstvím, jež mohou u geneticky náchylných osob zodpovídat za exacerbaci onemocnění.

Vliv těhotenství na náchylnost astmatiček vůči infekcím

Změny ve funkci matčina imunitního systému během těhotenství mohou přispívat ke zvýšené náchylnosti vůči parazitárním [22], bakteriálním [23] a virovým infekcím [24^{**}]. Ženy trpící astmatem se během těhotenství zdají být náchylnější k respiračním nákazám. V populační studii, kde prevalence astmatu dosahovala hodnoty 4 %, bylo zjištěno, že u 50 % těhotných žen hospitalizovaných pro respirační obtíže se mezi přidruženými chorobami vyskytovalo astma, což svědčí pro zvýšenou náchylnost vůči infekcím dýchacích cest [25]. Těhotné astmatičky jsou rovněž více ohroženy komunitní pneumonií [23].

Žádná dostupná vědecká informace nevysvětluje, proč jsou těhotné astmatičky ohroženy infekcemi ve zvýšené míře. Jistá vodítka ovšem vyplývají z mechanistických studií zabývajících se netěhotnými ženami s astmatem. Expresie a uvolňování virové RNA epiteliálními buňkami dýchacích cest *in vitro* byly v případě buněk jedinců trpících astmatem ve srovnání s buňkami odebranými ženám bez astmatu výrazně zvýšeny [24^{**}]. Viry navozené exacerbace jsou u netěhotných astmatiček podporovány průnikem neutrofilů do dýchacích cest a zvýšenou expresí IL-10 [26].

Během těhotenství narůstá jak koncentrace neutrofilů [27], tak placentární koncentrace IL-10 [28]. Z uvedených studií vyplývá, že za významně zvýšené riziko infekcí a jimi podmíněné akutní exacerbace astmatu v průběhu těhotenství může vedle samotného astmatu zodpovídat těhotenstvím navozená imunosuprese.

U těhotných astmatiček je zřejmě nutno zvážit opatření směřující k prevenci infekcí. Nedávno se objevilo doporučení, podle něhož mají být vysoce rizikové těhotné ženy včetně žen s těžkým astmatem před očekávanou chřipkovou sezónou, popř. během ní, proti této chorobě očkovány [29]. Retrospektivní studie naznačují, že očkování proti chřipce ve druhém a třetím trimestru těhotenství je bezpečné [30].

Vliv pohlaví plodu na astma matky

Od roku 1930 se objevují neoficiální i vědecké zprávy o vlivu pohlaví plodu na tíži astmatu u matky s tím, že ke zhoršování astmatu dochází v přítomnosti plodu ženského pohlaví [31,32]. Údaje podporující toto pozorování byly zaznamenány i později [33–35,36*]. Z nejnovější populační prospektivní kohortové studie vyplynulo, že maximální výdechová rychlost byla u těhotných žen s plodem ženského pohlaví ovlivněna výrazněji než u těhotných žen s plodem pohlaví mužského [36*]. Z klinického hlediska může být toto pozorování bezcenné, neboť pohlaví plodu bývá často rozpoznáno až ve vyšším stupni těhotenství a i poté si rodiče mohou přát, aby zůstalo utajeno. Tato informace nicméně představuje náznak vědeckého vhledu do mechanismů ovlivňujících astma u matky a v širším slova smyslu vypovídá o tom, že pohlaví plodu může mít vliv na fyziologii mateřského organismu.

Faktory odvozené od pohlaví plodu, jež mohou působit na matčino astma, dosud nebyly odhaleny. U mužského hormonu testosteronu se ovšem předpokládá protizánětlivé a bronchodilatační působení na mateřský organismus, což u těhotných astmatiček zajišťuje zlepšení plicních funkcí [36*]. Pohlavně vázané rozdíly v tíži astmatu mohou též souviset s vyšší náchylností vůči zánětu v přítomnosti ženských pohlavních steroidů a pohlavně specifických placentárních proteinů [20*]. U těhotných astmatiček, které neužívaly inhalační kortikosteroidy a nosily plod ženského pohlaví, byl zaznamenán významný nárůst počtu cirkulujících monocytů bez změny počtu cirkulujících eosinofilů [35]. Zmíněné údaje naznačují, že zhoršování astmatu během těhotenství v přítomnosti plodu ženského pohlaví může být zprostředkováno bez účasti eosinofilů.

Vliv matčina astmatu na plod

Škodlivé působení matčina astmatu na plod může vést k intrauterinní růstové retardaci a k porodu mrtvého dítěte [3*,6*]. Mechanismy přispívající k ovlivnění růstu a naděje na přežití plodu se zdají být pohlavně dimorfni [6*,35,37*]. Plod ženského pohlaví v důsledku matčina astmatu a absence léčby inhalačními kortikosteroidy vykazoval růstové omezení a sníženou funkci nadledvin na podkladě

snížení metabolismu placentárních kortikosteroidů [35,37*]. Růst plodu mužského pohlaví stejně jako funkce jeho placenty a aktivita jeho hypothalamo-hypofyzární osy se zdály být nedotčeny jak astmatem, tak užíváním inhalačních kortikosteroidů [35,37*]. Při dalším stresu – akutní a těžké exacerbaci astmatu – však docházelo k růstovému omezení i k nárůstu incidence porodů mrtvých dětí a předčasných porodů u novorozenců mužského, nikoli ženského pohlaví [6*]. Tyto údaje naznačují, že plod ženského pohlaví na matčino astma reaguje potlačením funkce placentárních a fetálních drah spojených s regulací kortikosteroidy, což vede k omezení růstu a ke zvýšení naděje na přežití. Naopak plod mužského pohlaví roste bez ohledu na matčino astma normálně, ovšem přidá-li se těžká exacerbace této choroby, jeho růst se zpomalí a riziko nitroděložního úmrtí stoupá [6*]. Uvedené nálezy by mohly změnit náš způsob hodnocení stavu plodu během těhotenství komplikovaného astmatem. Plod ženského pohlaví může v pozdním těhotenství astmatičky vykazovat známky intrauterinní růstové retardace, a vyvolávat tak významné obavy z porodnického hlediska, ovšem těhotenství nakonec přežije. Plod mužského pohlaví může navzdory matčině astmatu růst normálně, ovšem během přídatného stresu, jako je exacerbace či infekce, je ohrožen úmrtím v děloze.

Jak novorozencům zajistit zdraví

Zhoršování astmatu během těhotenství a nepříznivým perinatálním výsledkům lze předcházet edukací těhotných astmatiček, spoluprací mezi odborníkem na respirační onemocnění a porodníkem a správným užíváním inhalačních kortikosteroidů [38**]. Je-li přetrvávání astmatu během těhotenství dáno vlivem mechanismů nesouvisejících s eosinofily, lze uvážit změnu léčebného režimu – inhalační kortikosteroidy je možno nahradit dlouhodobě působícími β_2 -sympatomimetiky [39] nebo léčivy potlačujícími účinek imunoglobulinu E [40]. O užívání antagonistů imunoglobulinu E v těhotenství neexistují žádné zprávy. Jedna publikace se zabývala vlivem dlouhodobě působícího β_2 -sympatomimetika, salmeterolu, na funkci placenty a na porodní hmotnost novorozence [41]. Léčba těžkého astmatu salmeterolem a fluticasonem propionatem během těhotenství byla spojena s nižší porodní hmotností [41]. Počty účastnic studie byly ovšem malé, a proto je třeba tento výzkum rozšířit [41]. Studie Salmeterol Multicentre Asthma Research Trial (SMART) neposkytla o užívání salmeterolu příliš uklidňující informace, neboť při léčbě tímto preparátem bylo zaznamenáno více úmrtí vztahujících se k astmatu [42**]. Z uvedených nálezů plyne, že léčba kombinovanými přípravky s obsahem inhalačních kortikosteroidů a dlouhodobě působících β_2 -sympatomimetik musí být během těhotenství užívána s opatrností.

Řada populačních studií z poslední doby popisuje příznivý vliv inhalačních kortikosteroidů během těhotenství na výsledné perinatální stavy [35,43*,44,45**]. Inhalační budesonid, je-li užíván astmatičkami během těhotenství,

nijak neovlivňuje vývoj plodu a v současnosti je inhalačním kortikosteroidem doporučovaným pro léčbu v graviditě [45^{**},46]. Ideální scénář by ženám s astmatem mohly nabízet kliniky zajišťující jak pneumologickou, tak prenatální péči včetně edukačního programu zaměřeného na léčbu jejich nemoci během těhotenství. Již se objevily zprávy o tom, že tento typ péče může významně zlepšovat zdraví těhotných astmatiček a jejich potomků [38^{**}].

Závěr

Astma se u těhotné může zhoršovat vlivem řady faktorů, mezi něž patří pohlaví plodu, nedostatečná compliance při užívání léčiv, náchylnost k infekci, těhotenstvím navozená imunosuprese a tíže astmatu před početím. Všechny tyto jednotlivé složky jsou vzájemně propojeny a společně mohou ovlivňovat zdraví matky i novorozence. Za zmínku stojí, že zhoršování astmatu v průběhu těhotenství může být podmíněno mechanismy, do nichž nejsou zapojeny eosinofily, což by mělo být zohledněno ve způsobu léčby těhotných astmatiček. Ke zhoršování astmatu však během těhotenství nedochází u všech žen, přičemž této skupině by mělo být věnováno více pozornosti s cílem objasnit, proč se jejich astma nemění. Uvedený jev může souviset s tíží astmatu před početím nebo s přítomností plodu mužského pohlaví, ovšem tyto odpovědi zatím nelze považovat za konečné. Největší naděje lze vkládat do budoucích prospektivních kohortových studií zaměřených na mechanismy související s exacerbacemi astmatu a infekcemi v průběhu těhotenství, jejichž cílem by byl vývoj účinných léčebných režimů. Výzkum astmatu během těhotenství představuje důležité paradigma studia fyziologie plodu i matky a vzájemných interakcí obou organismů směřujících k optimálnímu výslednému stavu. Uvedené poznatky mohou být využity i u dalších zánětlivých komplikací těhotenství, jako jsou preeklampsie, onemocnění pojivových tkání a zánětlivá střevní onemocnění.

Odkazy a doporučená literatura

Práce zvláštního významu, publikované v období časově blízkém naší zprávě, byly zvýrazněny:

- = důležitý význam
- = mimořádný význam

1. Barker DJ. The developmental origins of insulin resistance. *Horm Res* 2005;64(Suppl 3):2–7.
2. Barker DJ. The developmental origins of chronic adult disease. *Acta Paediatr Suppl* 2004;93:26–33.
3. Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax* 2006;61:169–176.
 - Ucelený přehled a metaanalýza literatury týkající se exacerbací astmatu a perinatálních výsledků.
4. Murphy VE, Gibson PG, Smith R, Clifton VL. Asthma during pregnancy: mechanisms and treatment implications. *Eur Respir J* 2005;25:731–750.
 - Nejnovější přehled literatury zabývající se astmatem a těhotenstvím.
5. Hanania NA, Belfort MA. Acute asthma in pregnancy. *Crit Care Med* 2005;33(10 Suppl):S319–S324.
6. Murphy VE, Gibson P, Talbot PI, Clifton VL. Severe asthma exacerbations during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;106:1046–1054.
 - Prospektivní kohortová studie zaměřená na příčiny a výsledné stavy související s exacerbacemi astmatu během těhotenství.
7. McIntire RH, Hunt JS. Antigen presenting cells and HLA-G: a review. *Placenta* 2005;26(Suppl A):S104–S109.
8. Hunt JS, Petroff MG, McIntire RH, Ober C. HLA-G and immune tolerance in pregnancy. *FASEB J* 2005;19:681–693.

9. McCracken SA, Gallery E, Morris JM. Pregnancy-specific down-regulation of NF-kappa B expression in T cells in humans is essential for the maintenance of the cytokine profile required for pregnancy success. *J Immunol* 2004;172:4583–4591.
10. Taylor DD, Akyol S, Gercel-Taylor C. Pregnancy-associated exosomes and their modulation of T cell signaling. *J Immunol* 2006;176:1534–1542.
 - Nové mechanismy navození imunitní tolerance během těhotenství.
11. Mincheva-Nilsson L, Nagaeva O, Chen T, et al. Placenta-derived soluble MHC class I chain-related molecules down-regulate NKG2D receptor on peripheral blood mononuclear cells during human pregnancy: a possible novel immune escape mechanism for fetal survival. *J Immunol* 2006;176:3585–3592.
 - Nové mechanismy navození imunitní tolerance během těhotenství.
12. Sacks G, Sargent I, Redman C. An innate view of human pregnancy. *Immunol Today* 1999;20:114–118.
13. Sacks GP, Redman CW, Sargent IL. Monocytes are primed to produce the Th1 type cytokine IL-12 in normal human pregnancy: an intracellular flow cytometric analysis of peripheral blood mononuclear cells. *Clin Exp Immunol* 2003;131:490–497.
14. Taniguchi K, Nagata H, Katsuki T, et al. Significance of human neutrophil antigen-2a (NB1) expression and neutrophil number in pregnancy. *Transfusion* 2004;44:581–585.
15. Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology* 2006;11:54–61.
16. Wark PA, Johnston SL, Moric I, et al. Neutrophil degranulation and cell lysis is associated with clinical severity in virus-induced asthma. *Eur Respir J* 2002;19:68–75.
17. Kim SH, Bianco N, Menon R, et al. Exosomes derived from genetically modified DC expressing FasL are anti-inflammatory and immunosuppressive. *Mol Ther* 2006;13:289–300.
18. Akdis M, Verhagen J, Taylor A, et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med* 2004;199:1567–1575.
19. Murphy VE, Johnson RF, Wang YC, et al. Proteomic study of plasma proteins in pregnant women with asthma. *Respirology* 2006;11:41–48.
 - Nové a objevené poznatky týkající se astmatu a těhotenství.
20. Murphy VE, Johnson RF, Wang YC, et al. The effect of maternal asthma on placental and cord blood protein profiles. *J Soc Gynecol Investig* 2005;12:349–355.
 - Nové a objevené poznatky týkající se astmatu a těhotenství.
21. Osei-Kumah A, Ammit AJ, Smith R, et al. Inflammatory mediator release in normal bronchial smooth muscle cells is altered by pregnant maternal and fetal plasma independent of asthma. *Placenta* 2006;27:847–852.
 - Nové a objevené poznatky týkající se astmatu a těhotenství.
22. Beeson JG, Duffy PE. The immunology and pathogenesis of malaria during pregnancy. *Curr Top Microbiol Immunol* 2005;297:187–227.
23. Goodnight WH, Soper DE. Pneumonia in pregnancy. *Crit Care Med* 2005;33(10Suppl):S390–S397.
24. Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med* 2005;201:937–947.
 - Důležitá mechanistická studie objasňující, proč mohou být astmatici náchylnější k virovým infekcím.
25. Hartert TV, Neuzil KM, Shintani AK, et al. Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1705–1712.
26. Grissell TV, Powell H, Shafren DR, et al. Interleukin-10 gene expression in acute virus-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:433–439.
27. Sacks G, Sargent I, Redman C. Innate immunity in pregnancy. *Immunol Today* 2000;21:200–201.
28. Moreau P, Adrian-Cabestre F, Menier C, et al. IL-10 selectively induces HLAG expression in human trophoblasts and monocytes. *Int Immunol* 1999;11:803–811.
29. Statement on influenza vaccination for the 2005–2006 season: an advisory committee statement. *Can Commun Dis Rep* 2005;31(ACS-6):1–30.
30. Pool V, Iskander J. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1200; author reply 1201.
31. Williamson AC. Pregnancy concomitant with asthma or hayfever. *Am J Obstet Gynecol* 1930;20:192–197.
32. Laatikainen T. Corticotropin-releasing hormone in amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1102–1103.
33. Dodds L, Armon BA, Alexander S. Use of asthma drugs is less among women pregnant with boys rather than girls. *BMJ* 1999;318:1011.
34. Beecroft N, Cochrane GM, Milburn HJ. Effect of sex of fetus on asthma during pregnancy: blind prospective study. *BMJ* 1998;317:856–857.
35. Murphy VE, Gibson PG, Giles WB, et al. Maternal asthma is associated with reduced female fetal growth. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1317–1323.
36. Kwon HL, Belanger K, Holford TR, Bracken MB. Effect of fetal sex on airway lability in pregnant women with asthma. *Am J Epidemiol* 2006;163:217–221.
 - Poslední a dosud nejrozsáhlejší studie věnovaná otázce ovlivňování matčina astmatu pohlavím plodu.
37. Clifton VL. Sexually dimorphic effects of maternal asthma during pregnancy on placental glucocorticoid metabolism and fetal growth. *Cell Tissue Res* 2005;322:63–71.
 - Ucelený přehled poznatků o vlivu matčina astmatu na růst plodu.

38. Murphy VE, Gibson PG, Talbot PI, et al. Asthma self-management skills and the use of asthma education during pregnancy. *Eur Respir J* 2005; 26: 435–441.
- Tento článek podtrhuje význam edukace ohledně astmatu pro spokojenost matek.
39. Maneechotesuwan K, Essilfie-Quaye S, Meah S, et al. Formoterol attenuates neutrophilic airway inflammation in asthma. *Chest* 2005;128:1936–1942.
40. Heaney LG, Robinson DS. Severe asthma treatment: need for characterising patients. *Lancet* 2005;365:974–976.
41. Clifton VL, Rennie N, Murphy VE. Effect of inhaled glucocorticoid treatment on placental 11 hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity and neonatal birth weight in pregnancies complicated by asthma. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006;42:136–140.
42. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, et al. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006;129:15–26.
- Článek důležitý pro rozhodování o léčebných režimech zahrnujících salmeterol.
43. Bakhireva LN, Jones KL, Schatz M, et al. Asthma medication use in pregnancy and fetal growth. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:503–509.
- Důležitá studie podporující léčbu inhalačními kortikosteroidy.
44. Namazy J, Schatz M, Long L, et al. Use of inhaled steroids by pregnant asthmatic women does not reduce intrauterine growth. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:427–432.
45. Silverman M, Sheffer A, Diaz PV, et al. Outcome of pregnancy in a randomized controlled study of patients with asthma exposed to budesonide. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:566–570.
- Důležitá studie podporující léčbu budesonidem.
46. Norjavaara E, de Verdier MG. Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2968 pregnant women exposed to budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:736–742.